Postverlagsort Berlin

41B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

163. BAND, 5. HEFT

MIT 39 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 26. JULI 1961)

BOSTON
AUG 31 1961
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

Albrecht v. Graefes
Arch. Ophthal.

Preis DM 23.60

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 2 79 01, Fernschreibnummer 04-61 723
Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01, Fernschreibnummer 01-83 319

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 44 05 35

---

163. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 5. Heft

Seite

FISCHER, F., Ungewöhnliche Remissionen bei Retinitis diabetica proliferans . 397

DARDENNE, U., und G. KIRSTEN, Das Gleichgewicht der oxydierten und reduzierten Co-Dehydrase I in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen. Mit 1 Textabbildung 403

DARDENNE, U., und CH. MITTERMAYER, Der Quotient $\frac{DPN}{DPN-H}$ (frei) in verschiedenen Gewebsteilen und einzelnen Zellfraktionen junger und alter Rinderlinsen. Mit 4 Textabbildungen 409

SCHRADER, K. E., Morphologie und Pathogenese der experimentellen Xylose-Cataract. Mit 13 Textabbildungen 422

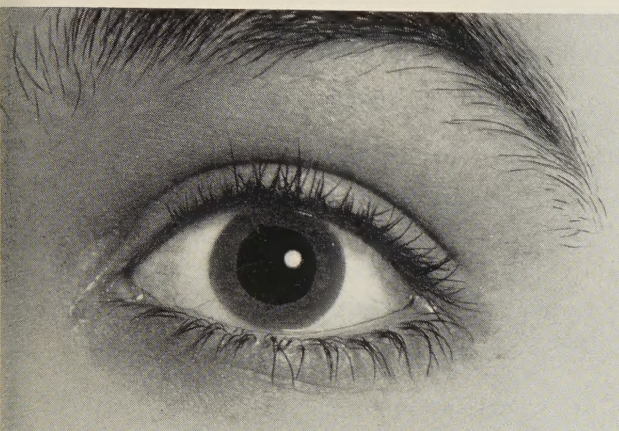
JONKERS, G. H., Glaslinien der Bowmanschen Membran. Mit 4 Textabbildungen 444

CLARA, M., Untersuchungen über das Grundhäutchen der Netzhautcapillaren. Mit 4 Textabbildungen 448

MÜLLER, W., Beitrag zur Messung der Corticalzeit. Mit 7 Textabbildungen . 464

ALBERTH, B., Über die Anzeige der kosmetischen Keratoplastik im Lichte der Hornhautfärbung nach Valenta. Mit 6 Textabbildungen 481

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Ein Begriff für Güte und Zuverlässigkeit

Augenspezialitäten „Dr. Winzer"

Im chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen sorgfältig auf die speziellen Anforderungen des Fachgebietes abgestimmte Präparate:

Antibiotica	Aquamycetin, Oleomycetin, Ophtopen-Oel, Peniazol, Penicillin-Augensalbe, Penimycin
Antiseptica	Biseptol simplex u. comp., Bisrenin, Boro-Hexamin, Combiamid, Dulcargan, Ophtopur, Ophtosept
Mydriatica	Atropinol, Borotropin, Boro-Scopol, Mydrial, Mydrial-Atropin-Augensalbe
Miotica	Borocarpin, Pilocarpol, D.F.P.-Oel „Dr. Winzer"
Hormone	Cortison-Augensalbe „Dr. Winzer" ½% und 1% Oleomycetin-Prednison-Augentropfen
Vitamine	Solan-Augentonicum

Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Lehrbuch der Physiologie

in zusammenhängenden Einzeldarstellungen

Unter Mitarbeit einer Reihe von Fachmännern

Herausgegeben von Wilhelm Trendelenburg † und Erich Schütz

Vor kurzem erschien:

Der Gesichtssinn

Grundzüge der physiologischen Optik

Von Wilhelm Trendelenburg †

In zweiter Auflage bearbeitet von

Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Monjé,
Lehrstuhl für Angewandte Physiologie an der Universität Kiel,

Prof. Dr. med. Ingeborg Schmidt,
Division of Optometry, Indiana University, Bloomington, Ind., USA,

und Prof. Dr. med. Erich Schütz,
Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Münster i. Westf.

Mit 160 Abbildungen im Text und 3 Farbtafeln. XII, 440 Seiten Gr.-8°. 1961.
Ganzleinen DM 78,—

INHALTSÜBERSICHT

Einteilung · Der Strahlengang im Auge (Dioptrik): Allgemeines und Vergleichendes. Formerhaltung und Schutz des Auges. Gesetze der dioptrischen Abbildung. Das Auge als zusammengesetztes optisches System. Hilfseinrichtungen des dioptrischen Apparates des Auges. Die Refraktionsanomalien. Der Augenspiegel. Abweichungen von der punktförmigen Strahlenvereinigung. Der Ort der Reizaufnahme in der Netzhaut · Die Gesichtsempfindungen: Die Wirkung von Strahlungen verschiedener Wellenlänge, sowie von inadäquaten Reizen, und ihre Beziehung zur Mannigfaltigkeit der Empfindungen. Die Farbenempfindungen in ihren Beziehungen zueinander. Die Farbenmischung. Angeborene Formen von abweichendem Farbensinn. Die Theorien des normalen und abweichenden Farbensinnes. Das Nachtsehen und seine Beziehungen zum Tagessehen. Erworbene Störungen des Farbensinnes. Objektive Lichtwirkungen. Zeitliche und örtliche Beziehungen der Erregungs- und Empfindungsvorgänge zum Reiz. Unterscheidungsfähigkeit. Vergleichend-Physiologisches über den Farbensinn · Die Gesichtswahrnehmungen: Einleitung. Allgemeine räumliche Anordnung des Wahrgenommenen. Die Augenbewegungen. Die Richtungswahrnehmung. Die Entfernungswahrnehmung. Wahrnehmung und Wirklichkeit. Allgemeines und Theoretisches aus dem Gebiet der Gesichtswahrnehmungen · Literaturverzeichnis · Namen- und Sachverzeichnis · Anhang: Tafel I - III.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Geschichte der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Zur ersten Säkularfeier
im Auftrage der Gesellschaft
geschrieben von Albert Esser

Mit 3 Bildtafeln.
IV, 84 Seiten Gr.-8°. 1957.
DM 7,50

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Soeben erschien:

Zur Systematik, Klinik und Untersuchungsmethodik der Vestibularisstörungen

Eine Ergänzung zu der Schrift des Verfassers
Spontan- und Provokations-Nystagmus als Krankheitssymptom

Von Dr. Dr h. c. Hermann Frenzel,
o. ö. Professor der Hals- Nasen- Ohrenheilkunde in Göttingen

Mit 25 Textabbildungen. 47 Seiten Gr.-8°. 1961. DM 4,80

Sonderdruck aus „Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde vereinigt mit Zeitschrift für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde" Bd. 177, Heft 5, 1961

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung · Charakteristik der drei Hauptformen von Vestibularisstörungen · Übergänge, Mischformen und Zwischenformen · Ätiologisches und Pathogenetisches zu den drei Hauptformen von Vestibularisstörungen · Vestibularisstörungen anderer Art · Schwindelanalyse · Zur Prüfung auf Lage- und Lagerungs-Nystagmus. Einige diagnostische Nystagmusregeln · Beispiele unter besonderer Berücksichtigung des Lage- und Lagerungsschwindels bzw. -Nystagmus · Literatur.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges

PARAXIN®-

AUGENSALBE

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

boehringer

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 397—402 (1961)

Aus der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten des Krankenhauses der Stadt Wien (Primararzt: Doz. Dr. Josef Blöch)

Ungewöhnliche Remissionen bei Retinitis diabetica proliferans

Von

Franz Fischer

1. Einleitung

Das Erscheinungsbild des *Diabetes mellitus* wird seit Einführung des Insulins immer mehr von der Angiopathie beherrscht. Ein Hauptgrund liegt darin, daß die jungen Diabetiker dank der modernen Behandlung älter werden, ihre Angiopathie erleben. Die klinischen Vollzugsformen, Retinopathie, Nephropathie, coronare und periphere Sklerose (Gangrän) sind längst schon schicksalsbestimmend geworden. Die *Retinopathie* — um auf diese besonders einzugehen — setzt gewöhnlich erst nach längerer Diabeteszeit, 10 und mehr Jahre, ein. Retinale Hämorrhagien und sog. Blutpunkte (Mikroaneurysmen) sind die ersten eindrucksvollen Erscheinungen. Indem sich diese steigern, treten Degenerationsherde, meist in Gruppenbildung, auf. Sodann kommt es zur Neubildung und Wucherung von Gefäßen und Bindegewebe, zunächst nur im Papillenbereich. Damit erscheint das Endstadium bereits eingeleitet. Es folgen Glaskörperblutung, immer wieder, und bindegewebige Verschwartung des Augeninnern (Retinitis proliferans), das Auge geht dem Untergang entgegen; Netzhautabhebung und Glaukom vollenden das Zerstörungswerk. In den meisten Fällen spielt sich gleichzeitig eine Nephropathie ab und setzt der *vita* ein vorzeitiges Ende. Gewiß ist es so, noch zum Glück, daß nur eine beschränkte Zahl von Retinopathie-Fällen diesen deletären Ablauf nimmt, die anderen auf einer günstigen Stufe verbleiben — die Güte der Diabeteskontrolle scheint hierbei eine Rolle zu spielen —, doch wird dies von fortgesetzter zahlenmäßiger Zunahme der Retinitis proliferans überschattet, auffällig im letzten Jahrzehnt.

Im Endstadium der Retinopathie wird die Lage dann ernst, wenn die erste Glaskörperblutung eintritt. Diese mag sich resorbieren und gutem Sehvermögen wieder Raum geben, in Bälde, längstens Wochen oder Monate, folgt die nächste Glaskörperblutung nach, und manch andere noch. Diese spontanen, dem Krankheitsbild zugehörigen „Erholungen" sind es, welche die Hoffnungen der Patienten immer wieder aufleben lassen, leider nur zu vergeblich. Das Schrifttum enthält darüber folgendes: Waite und Beetham (1935), als erste über ein geschlossenes Retinitis proliferans-Material verfügend, halten die Prognose unter allen Umständen, selbst bei bester Diabetesführung, für gleichförmig schlecht.

St. Hanum (1937) betont die geringe Neigung der diabetischen Glaskörperblutungen zum Rückgang. Dagegen erklärt E. P. Joslin (1952): Obgleich der Ernst der Retinitis proliferans nicht geleugnet werden könne, bleibe doch bei einer beträchtlichen Zahl der Patienten das Sehvermögen durch lange Perioden stationär. G. J. Scott (1953) gibt die Erklärung ab: Selbst bei Retinitis proliferans kann in einigen Fällen ein nützliches Sehvermögen durch 5 oder 6 Jahre erhalten bleiben. L. H. Howells (1953) wiederum hält die Prognose für hoffnungslos. H. Janert u. Mitarb. (1957) führen in ihrer großen Arbeit 2 Fälle an, der eine mit Rückbildung eines kleinen „Gefäßwundernetzes" im beginnenden Stadium, der andere mit in Jahren kaum weiterschreitender Bindegewebsproliferation. J. Babel und B. Rilliet (1958) berichten über 2 Fälle, in denen die Augen trotz wiederholter Glaskörperblutung in vielen Jahren (im ersten Falle 10 Jahre) keinen dauernden Schaden nahmen. T. Kornerup (1958) sah in 5 Fällen seines großen Materials (117 Fälle) eine spontane, jedoch nicht anhaltende Besserung der Sehschärfe. Nach R. Brückner (1958) gibt es beginnende Retinitis proliferans-Fälle, welche aufhören, immer wieder zu bluten, wenn es gelingt, die Blutzuckerkurve einigermaßen zu glätten; selbst dann wäre ein gewisser Optimismus am Platze, wenn schon wiederholt Blutungen in den Glaskörper stattgefunden hätten.

Wir wollen nun zunächst unseren eigenen Bericht vorlegen.

2. Die Fälle

Fall 1. *Sch. Josefine*, geb. 20. September 1902, Prot.-Nr. 3821/1942. Familiär diabetisch belastet. *1941* (39. Lebensjahr) wird ein Diabetes mellitus entdeckt und mit Diät eingestellt. *1942:* Proteinurie (erstes Angiopathiezeichen!), Diabetesbehandlung mit Insulin. *1952:* Plötzliche Sehstörung — durch Glaskörperblutung bei schon fortgeschrittener Retinopathie. In monatelanger stationärer Behandlung Anstieg der Sehschärfe rechts auf 6/9, das linke Auge ist praktisch blind. *1955:* Neuerlich schwere Glaskörperblutung. Wieder wird am rechten Auge die frühere gute Sehschärfe relativ rasch zurückgewonnen, das linke Auge ist gänzlich erblindet. Die Nephropathie hat keine Weiterentwicklung erfahren. *1957:* Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei sonst unverändertem Befund. *1959:* Aufnahme wegen eines Rundherdes in der Lunge (erweist sich als gutartig). Keine Sehstörung in den letzten 4 Jahren. Rechtes Auge: Zarte Bindegewebsstränge im Bereiche der Retina, kleine Hämorrhagien, Sehschärfe 6/8, Jg_2. Die Nephropathie noch immer nahezu auf dem selben Stand. Auch das nächstfolgende Jahr bringt keine weitere Veränderung. Der Insulinbedarf lag stets unter 50 E p.d.; Zwischenfälle besonderer Art gab es keine; die Behandlungsvorschriften wurden selten genau befolgt.

Epikrise. Das Außerordentliche des Falles liegt in einer Remission der Retinitis proliferans auf *einem* Auge, die bei bemerkenswert guter Sehschärfe bereits 5 Jahre anhält. Das zweite Auge erblindete rasch. Bisherige Diabeteskontrolle absolut ungenügend.

Fall 2. *H. Henriette*, geb. 21. Januar 1903, Prot.-Nr. 5920/1955. Mutter war Diabetikerin! Bei ihr selbst wird *1950* (47. Lebensjahr) ein Diabetes mellitus ent

deckt. Zu Beginn *1954* Sehstörungen; einige Monate später wird auf beiden Augen bereits eine Retinitis proliferans festgestellt (Glaskörperblutung, Bindegewebsstränge usw.). Außerdem finden sich Nephropathie und arterielle Hypertonie. Einstellung des Diabetes mit 12 BE, 44 E Insulin. Während die Glaskörperblutung im linken Auge zur Resorption kommt (Sehschärfe 6/18), bleibt sie am rechten Auge bestehen (praktische Erblindung). Dieser relativ günstige Zustand am linken Auge erhält sich ohne jeden Zwischenfall durch volle 4 Jahre, aber auch sonst, insbesondere nicht in der Nephropathie, zeigte sich in dieser langen Zeit keine irgendwie geartete Verschlechterung, der Diabetes war jederzeit leicht beherrschbar. Dann aber, *1958*, findet diese Phase einen unerwarteten Abschluß: die Patientin kommt an einer Apoplexie ad finem.

Epikrise. Das Ungewöhnliche dieses Falles liegt in der Remission der Retinitis proliferans auf *einem* Auge, 4 Jahre bei nützlicher Sehschärfe anhaltend; eine letale Apoplexie beendete sie. Das andere Auge war gleich zu Beginn der Erblindung anheimgefallen. Die Diabeteskontrolle war eine fraglich gute.

Fall 3. *K. Marie*, geb. 25. März 1898, Prot.-Nr. 5598/1945. Mütterlicherseits diabetisch belastet. *1930* (32. Lebensjahr) wird ein Diabetes mellitus entdeckt. Die Behandlung ist durch mehr als 10 Jahre völlig unzureichend. *1945*: Angiopathiebeginn — mit peripherer Sklerose (Gangrän einer Zehe). *1948:* Proteinurie. *1950:* Retinopathiebeginn: Blutungen im Maculagebiet. Dann folgt arterielle Hypertonie. *1954:* Retinitis proliferans (Glaskörperblutung beiderseits). *1955:* Rechtes Auge praktisch blind, linkes Auge: retinale Bindegewebsstränge, Blutungen und Degenerationsherde, Visus: 6/24, Jg_5. Amputation von Zehen wird notwendig. Im nächsten Jahr schwere Sepsis, Oberschenkelamputation auf einer Seite. Die relativ gute Sehschärfe am linken Auge bleibt durch 4 Jahre erhalten! *1959* unterzieht sich Patientin aus eigener Initiative, ohne jegliches Zutun unsererseits, einer Behandlung mit radioaktivem Gold. Bald darauf erfolgt schwere Glaskörperblutung — auf dem einzigen Auge! Während des ganzen folgenden Jahres eine Rückbildungstendenz nicht erkennbar. Die Patientin leidet seit dem Eingriff an der Hypophyse ständig an Kopfschmerzen. Nephropathie und Hypertonie haben in den vielen Jahren keine wesentliche Weiterentwicklung erfahren.

Epikrise. Das Besondere des Falles liegt in einer Remission der Retinitis proliferans auf *einem* Auge (das andere Auge erblindete rasch). Sie hält mit nützlichem Sehvermögen 4 Jahre lang an und findet dann in neuerlicher, durch besondere Umstände gekennzeichneter Glaskörperblutung ihr Ende. Nephropathie und Hypertonie machen in vielen Jahren kaum Fortschritte. Dagegen verläuft die Gefäßerkrankung an den unteren Extremitäten durchaus bösartig. Die Diabeteskontrolle muß als absolut schlecht bezeichnet werden.

Fall 4. *H. Marie*, geb. 30. November 1897, Prot.-Nr. 70/1930. *1930* (33. Lebensjahr) wird ein Diabetes mellitus entdeckt. Durch 15 Jahre praktisch keine Behandlung! *1945:* Retinopathie, rasch weiterschreitend, Glaskörperblutung beiderseits. *1946:* Frische Glaskörperblutung, arterielle Hypertonie tritt auf. *1947:* Nephropathie und periphere Gefäßsklerose. *1949*: Weitgehend aufgehellter Glaskörper beiderseits, Bindegewebsstränge, Visus rechts: 6/18, links: 6/8. Der gute Augenzustand erhält sich in den nachfolgenden 4 Jahren; die periphere Gefäßsklerose schreitet weiter. *1953:* Wieder Glaskörperblutung in beiden Augen. Resorption, die gute

Sehschärfe wird zurückgewonnen. Abermals Stillstand an den Augen, nun durch 5 Jahre. In dieser Zeit wird einseitig eine Oberschenkelamputation durchgeführt. *1958:* Neuerlich Glaskörperblutung in beiden Augen (rechts „Fingerzählen", links 6/36). Nun aber folgt eine Glaskörperblutung auf die andere, die Augen kommen nicht mehr zur Ruhe. *1960* entwickelt sich Cataracta complicata. Nephropathie und Hypertonie behaupten durch mehr als 10 Jahre nahezu den gleichen Stand.

Epikrise. In diesem Falle finden sich sogar 2 Remissionen der Retinitis proliferans, knapp aneinander liegend, beide Augen betreffend, bei überraschend guter Sehschärfe die erste 4 Jahre, die zweite 5 Jahre dauernd. Rasch aufeinanderfolgende Glaskörperblutungen und Cataracta complicata bilden den Abschluß. Nephropathie und Hypertonie machen in vielen Jahren so gut wie keine Fortschritte. Eine periphere Gefäßsklerose dagegen läuft in aller Malignität ab. Die Diabeteskontrolle war in diesem Falle entschieden schlecht.

3. Auswertung

Die mitgeteilten Fälle von Retinitis diabetica proliferans zeichnen sich durch Remissionen aus, ungewöhnlich in Dauer und Sehschärfe. Die Remission hält in unserem Falle 1 mit durchaus nützlicher Sehschärfe schon das 5. Jahr an, sie ist noch nicht abgeschlossen. Im Falle 2 dauerte sie 4 Jahre, um dann durch letale Apoplexie beendet zu werden. Im Falle 3 hielt die Remission 4 Jahre an, neuerliche Glaskörperblutung brachte sie zum Abschluß. Im Falle 4 finden sich sogar 2 Remissionen mit guter Sehschärfe, knapp aneinanderliegend, die erste 4, die zweite 5 Jahre dauernd. In den Fällen 1—3 betrifft die Remission nur das eine Auge, das andere war längst vorher an Retinitis proliferans erblindet.

Einem Versuche, den beobachteten Remissionen eine Erklärung zu geben, kommt ein Umstand günstig entgegen: Die Fälle entstammen einem Retinitis proliferans-Kollektiv (rund 100 Fälle), welches wir seit langem schon führen. Aus dieser Beziehung ergibt sich folgendes: Unsere Fälle gehören jener kleinen Gruppe im Kollektiv an, in der Nephropathie und arterielle Hypertonie nur wenig hervortreten, eine Progressivität jedenfalls vermissen lassen. Allerdings wird diese Feststellung in ihrem Wert stark geschmälert, wenigstens nach einer Richtung hin, wenn wir nun notwendigerweise anführen, daß das Kollektiv auch Fälle enthält, die bei aller Bösartigkeit der Retinitis proliferans praktisch frei von Nephropathie und Hypertonie sind. Ferner, unsere Fälle zählen zu jenen Fällen unseres Materials, bei denen die Retinopathie verhältnismäßig rasch zur Retinitis proliferans abgelaufen war. Keinerlei Sonderstellung nehmen sie ein, weder hinsichtlich peripherer Gefäßerkrankung (Gangrän), die übrigens in 2 Fällen von auffälliger Malignität ist, noch bezüglich Typus und Beherrschbarkeit der Stoffwechselstörung, im Insulinbedarf, in der Diabeteskontrolle (Behandlung, Überwachung). Letztere war, vielleicht mit einer Ausnahme, absolut

ungenügend — nicht anders als in der Mehrzahl der Kollektivfälle. Keine der angeführten Tatsachen, selbst nicht das dabei vorhandene Nephropathie-Verhalten, erklärt die Besonderheit unserer Fälle. Manche scheinen geradezu angetan, solch günstige Remissionen der Retinitis proliferans zu verhindern, so rascher Retinopathieablauf, frühzeitige Erblindung des zweiten Auges, absolut schlechte Diabeteskontrolle. Der gutartig verlaufenden Nephropathie kommt keine kausale Bedeutung zu, wohl aber hat sie das Leben unserer Patienten gesichert. Nur eines: Die Tatsache, daß in 3 unserer Fälle die Remission nur auf einem Auge stattfand (das andere war frühzeitig erblindet), führt untrüglich zur Auffassung hin, es möge ein „lokaler Faktor" mittätig gewesen sein. Ein solcher wäre denkbar in Form besonderer, erblich begründeter morphologischer wie reaktiver Verhältnisse am Auge, des näheren wahrscheinlich an den Gefäßen. Für solche Auffassung spricht auch die wiederholte Remission (Fall 1 und 4), die nur im Auge selbst ihren Ursprung haben kann.

Nun noch einige praktische Folgerungen aus unseren Beobachtungen: Hätten nur die Fälle 1 und 2 zur Verfügung gestanden, nur zu leicht wäre man geneigt gewesen, auf eine Heilung (mit Defekt) zu schließen. So aber werden wir von den anderen Fällen im Sinne der Remission belehrt. Weiter geben schon die spontanen, kurzfristigen Remissionen, eher Pseudo-Remissionen, der Retinitis proliferans Anlaß genug zu irrtümlicher Erfolgsbeurteilung einer Therapie, um wieviel mehr erscheint nun unser Kritikvermögen herausgefordert! Hier sei auf unseren Fall 3 besonders hingewiesen: Nicht weniger als 4 Jahre war die Retinitis proliferans auf dem *einzigen Auge* mit einem durchaus nützlichen Sehvermögen stillgestanden, als sich die Patientin aus eigenem Antriebe — ohne jedes Mitwirken unsererseits — der neuen Behandlung der Hypophyse mit radioaktivem Gold unterzog. Bald darauf kommt es neuerdings zu einer schweren Glaskörperblutung — die während des ganzen folgenden Jahres unverändert bleibt. Unsere Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß die Remission nur „natürlich" und nicht anders beendet wurde. Allerdings, eine Indikation zu dem Eingriff bestand gewiß nicht — war doch keinesfalls Besseres zu erreichen, als vorher bestand. Wir haben allen Anlaß dazu, die Prognose der Retinitis proliferans günstiger zu qualifizieren, als bisher getan wurde. Freilich gilt dies unter der Bedingung, daß die Patienten lange genug leben (Nephropathie!). Dort also müßte die Therapie ansetzen.

Zusammenfassung

Die Retinitis diabetica proliferans gilt prognostisch für äußerst ungünstig. Darüber sollten die freien Intervalle zwischen zwei Glaskörperblutungen nicht hinwegtäuschen. Es werden Fälle mitgeteilt, die Remissionen mit relativ guter Sehschärfe in der Dauer von 4—5 Jahren

aufweisen. Eine richtige Erklärung dafür kann trotz bester Analyse-Bedingungen nicht gefunden werden. Jedoch erscheint ein lokaler Faktor (am Auge selbst) gesichert, am besten vorstellbar in Form besonderer, erblich begründeter morphologischer und reaktiver Verhältnisse. In Wirklichkeit dürfte die Prognose weit besser sein, als heute gilt, vorausgesetzt, daß die Patienten länger überleben (Nephropathie!).

Literatur

Babel, J., et R. Rilliet: La rétinopathie diabétique. Ophthalmologica (Basel) **135**, 471 (1958).

Brückner, R.: Erfahrungen bei der Behandlung diabetischer Retinopathie. Ophthalmologica (Basel) **136**, 46 (1958).

Hanum, St.: Vitreous hemorrhages attending diabetic retinitis. Acta ophthal. (Kbh.) **15**, 417 (1937).

Howells, L. H.: Ocular complications of diabetes mellitus. Brit. J. Ophthal. **37**, 717 (1953).

Janert, H.: Zur Retinopathia proliferans diabetica. Klin. Mbl. Augenheilk. **131**, 633 (1957).

— G. Mohnike u. P. Georgi: Ophthalm. Diabetesstudien. III. Mitt. Klin. Wschr. **35**, 110 (1957).

Joslin, E. P.: The treatment of Diabetes mellitus, 9th Edit. Philadelphia: Lea & Febiger 1952.

Kornerup, T.: Retinopathia diabetica proliferans. Acta ophthal. (Kbh.) **36**, 87 (1958).

Scott, G. J.: Ocular complications of diabetes mellitus. Brit. J. Ophthal. **37**, 705 (1953).

Waite, H. J., and W. P. Beetham: The visual mechanism in diabetes mellitus. New Engl. J. Med. **212**, 429 (1935).

Dozent Dr. F. Fischer, Wien I (Österreich), Opernring 17

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 403—408 (1961)

Aus dem Institut für experimentelle Ophthalmologie Bonn
(Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Das Gleichgewicht der oxydierten und reduzierten Co-Dehydrase I in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen

Von

U. Dardenne und G. Kirsten

Mit 1 Textabbildung

Auf Grund der Arbeiten zahlreicher Autoren (Müller u. Mitarb.; Nordmann u. Mitarb.; H. K. Müller; Vincentiis u. Auricchio; R. Weekers; Leinfelder und Christiansen) und durch unsere eigenen Untersuchungen scheint es gesichert zu sein, daß beim Altern die Glykolyse und die Atmung, also die Intensität des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels der Linse abnimmt. Bei neuen eigenen Versuchen ergaben sich Hinweise dafür, daß die altersabhängigen Unterschiede nicht nur rein quantitativer Natur sind. Es scheint vielmehr im Laufe des Lebensalters auch zu einer qualitativen Änderung der Stoffwechselwege innerhalb der Linse zu kommen. In der allgemeinen gerontologischen Forschung ist über altersbedingte Änderungen der Stoffwechselabläufe im tierischen Organismus wenig bekannt. Wir glauben, daß die Linse auf Grund ihres anatomischen Aufbaus ein besonders geeignetes Versuchsobjekt darstellt, um eventuelle Stoffwechseländerungen einer alternden Zelle zu klären. Wenn man nämlich die entsprechenden Schichten einer jungen und alten Linse miteinander vergleicht, so kann man z. B. junge Zellen, welche von einem jungen Lebewesen gebildet wurden, vergleichen mit jungen Zellen, die von einem alten Lebewesen stammen.

Einen besonders feinen Indicator für die allgemeine Stoffwechselsituation eines Gewebes stellt das Redoxpotential dar. Dieses zeigt an, ob die Stoffwechseltendenz der Zelle mehr reduktiv oder oxydativ ist. Das Redoxpotential eines Gewebes zeigt sich besonders in dem Quotienten der oxydierten zur reduzierten Co-Dehydrase I $\left(\frac{\text{DPN}}{\text{DPN}-\text{H}}\right)$. Diese Substanz ist nämlich das Co-Ferment fast aller Oxydasen und Reduktasen. Nach Krebs hat der Quotient $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN}-\text{H}}$ eine Schlüsselstellung bei den Stoffwechselabläufen der Zelle inne. Die Änderung des Quotienten bedeutet nämlich eine Änderung des Wasserstoffionendrucks und führt damit zu einer Richtungsänderung all der zahlreichen Fermentabläufe, an dem diese Co-Fermente beteiligt sind.

Methodik

Wegen der Empfindlichkeit des untersuchten Quotienten ist unbedingte Voraussetzung, das zu untersuchende Gewebe innerhalb weniger Sekunden nach der Entnahme des Organs tief einzufrieren. Als Versuchsobjekte dienten Rinderlinsen verschiedenen Lebensalters. Innerhalb von 30 sec nach der Betäubung der Tiere, aber noch vor Erliegen des Kreislaufs, wurden die Augen entnommen. Die Linsen waren nach weiteren 20—30 sec präpariert und bei —80° eingefroren. Unsere Präparationsmethode wurde in einer früheren Arbeit genau beschrieben (Mittermayer und Dardenne). Die Bestimmung des Gesamtgehaltes an DPN und DPN—H erfolgte nach der von Holzer u. Mitarb. beschriebenen Methode im optischen Test mit Hilfe kristallisierter Alkoholdehydrogenase nach Zusatz von reinem Alkohol bzw. frisch destilliertem Acetaldehyd.

Ergebnisse

In Tabelle 1 ist der Gesamtgehalt der Linsen an Co-Dehydrase I (oxydierte und reduzierte Form) in den einzelnen Teilen von Kälber- und Rinderlinsen gegenübergestellt.

Tabelle 1. *Gehalt an DPN + DPN—H in den einzelnen Zonen junger und alter Rinderlinsen in Milligramm-Prozent (Frischgewicht)*

Gesamtlinse		Zellkernhaltige Zone		Rinde		Kern	
Kalb	Rind	Kalb	Rind	Kalb	Rind	Kalb	Rind
22,1	17,3	21,7	21,7	24,2	21,3	12,3	4,1
18,6	17,0	21,6	19,7	28,2	22,5	8,9	4,4
20,1	18,5	21,8	21,3	23,8	21,3	10,7	4,8
20,5	16,3	24,6	21,2	24,7	19,0	12,6	4,4
23,3	14,2	20,3	24,7	26,2	20,4	10,8	4,5
19,4	13,2	21,7	21,8	23,8	16,9	9,3	5,1
23,0	15,3	20,7	20,8	23,2	20,6	11,7	4,4
21,4	16,7	20,2	19,1	21,3	17,7	12,3	6,5
	16,3						
	17,6						
Mittelwert							
21,0 ± 0,535	16,2 ± 0,485	21,5 ± 0,493	21,2 ± 0,593	24,4 ± 0,721	19,9 ± 0,682	11,0 ± 0,497	4,7 ± 0,269

Pro Milligramm Frischgewicht findet sich in der Kälberlinse mehr Co-Dehydrase I als in der Rinderlinse. Vergleicht man die gleichen Schichten verschieden alter Linsen miteinander, so zeigt sich deutlich, daß dieser Unterschied im wesentlichen auf dem stark herabgesetzten Gehalt des Kernes der Rinderlinse an DPN + DPN—H beruht. In der zellkernhaltigen Zone der Linse (Epithel und Äquatorgebiet) ist kein altersbedingter Unterschied in dem Gehalt an Diphosphopyridinnucleotid zu erkennen. In den Rindenschichten überwiegt die Kälberlinse nur geringfügig über die Rinderlinse. Vergleicht man dagegen die verschiedenen Schichten gleich alter Linsen miteinander, so ergibt sich folgendes Bild: Die zellkernhaltige Zone der Kälberlinse weist einen doppelt so

hohen Gehalt auf wie der Kern der Kälberlinse. Bei der Rinderlinse enthält der Kern nur den 5. Teil des Gehaltes an DPN + DPN—H der zellkernhaltigen Zone. Zwischen zellkernhaltiger Zone und Rindenschichten sind beim Rind und beim Kalb keine deutlichen Unterschiede zu erkennen, beim Kalb lagen die Werte bei unseren Versuchen in der Rinde sogar etwas höher als in Epithel und Äquatorschichten. Bei der Rinderlinse lagen die Werte der Rinde nur wenig unter denen der zellkernhaltigen Zone.

Tabelle 2. *Gehalt an DPN in den einzelnen Zonen junger und alter Rinderlinsen in Milligramm-Prozent (Frischgewicht)*

Gesamtlinse		Zellkernhaltige Zone		Rinde		Kern	
Kalb	Rind	Kalb	Rind	Kalb	Rind	Kalb	Rind
19,8	14,3	21,1	17,4	21,8	17,0	10,4	3,1
15,8	13,5	20,4	18,1	23,3	16,3	7,6	3,2
16,6	15,2	20,0	18,8	20,7	18,2	8,7	4,2
17,0	13,5	20,9	18,1	21,0	16,6	10,1	3,2
19,5	12,2	19,6	22,2	21,8	17,4	9,1	3,8
16,5	10,3	19,6	19,7	19,2	13,1	7,0	4,3
20,2	12,3	19,4	19,5	19,2	16,8	9,6	3,8
18,2	13,5	19,4	17,8	17,4	14,7	10,2	5,5
	13,0						
	14,5						
			Mittelwert				
17,9	13,2	20,0	18,9	20,5	16,2	9,0	3,8
±0,603	±0,44	±0,23	±0,56	±0,65	±0,58	±0,43	±0,27

Tabelle 3. *Gehalt an DPN—H in den einzelnen Zonen junger und alter Rinderlinsen in Milligramm-Prozent (Frischgewicht)*

Gesamtlinse		Zellkernhaltige Zone		Rinde		Kern	
Kalb	Rind	Kalb	Rind	Kalb	Rind	Kalb	Rind
2,3	3,0	0,67	4,36	2,49	4,36	1,90	1,00
2,8	3,5	1,21	1,60	4,94	6,24	1,39	1,24
3,5	3,3	1,83	2,51	3,11	3,11	2,00	0,61
3,5	2,8	1,70	3,14	3,72	2,49	2,54	1,23
3,8	2,0	0,71	2,51	4,42	3,03	1,78	0,70
2,9	2,9	1,13	2,13	4,69	3,82	2,03	0,80
2,8	3,0	1,30	1,37	4,00	3,88	2,13	0,60
3,2	3,2	0,62	1,38	3,90	3,09	2,13	1,00
	3,3						
	3,1						
			Mittelwert				
3,1	3,05	1,52	2,37	3,90	3,75	1,98	0,89
±0,173	±0,163	±0,216	±0,359	±0,909	±0,413	±0,367	±0,289

In Tabelle 2 und 3 ist der Gehalt der einzelnen Teile junger und alter Linsen an oxydierter Co-Dehydrase I und reduzierter Co-Dehydrase I getrennt wiedergegeben.

In der zellkernhaltigen Zone der Linse alter Tiere findet sich eine leichte Abnahme der oxydierten Co-Dehydrase I. In den Rindenschichten wird diese Abnahme noch deutlicher und tritt ganz besonders stark im Linsenkern in Erscheinung. Die mit dem Lebensalter einhergehende Abnahme der Gesamtlinse an DPN (oxydiert) beruht ebenso wie bei dem Gesamtgehalt an DPN + DPN—H auf der sehr starken Herabsetzung der oxydierten Form im Kern der alten Linse.

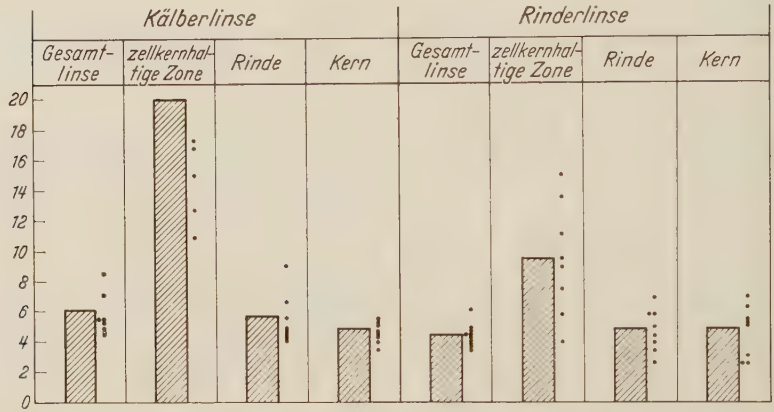


Abb. 1. Der Quotient $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (total) in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen

Eine noch deutlichere mit dem Lebensalter einhergehende Änderung im Bereich der zellkernhaltigen Zone erkennt man an dem Wert für die reduzierte Form der Co-Dehydrase I. Die reduzierte Form zeigt nämlich in diesen Zonen eine deutliche Zunahme beim Altern. In den Rindenschichten liegen die Werte wesentlich höher als in den zellkernhaltigen Zonen. Der Unterschied zwischen jungen und alten Linsen ist hier jedoch nicht sehr ausgesprochen. Die Werte der Kälberlinse überwiegen leicht die der Rinderlinse. Im Kern fanden wir ebenfalls bei jungen Linsen höhere Werte als bei alten Linsen. Die Werte für die Rinderlinse lassen hier jedoch keine sicheren Rückschlüsse zu, da sie schon in den Bereich der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode fallen.

Aus den Zahlenwerten der Tabellen 2 und 3 läßt sich der für den Stoffwechsel so wichtige Quotient $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (total) berechnen. In Abb. 1 sind diese Quotienten für die einzelnen Linsenanteile junger und alter Tiere unter Angabe der Streuung der Einzelwerte graphisch dargestellt. Einen erkennbaren Unterschied findet man praktisch nur in den zellkernhaltigen Zonen. Der Quotient $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (total) der zellkernhaltigen Zone nimmt von 20,1 beim Kalb auf 9,4 beim Rind ab.

Diskussion

Unsere Ergebnisse stimmen, soweit sie die Gesamtlinse betreffen, mit den Werten der Autoren Klethi und Mandel überein. Klethi und Mandel untersuchten jedoch nur ganze Linsen und verglichen nicht die einzelnen Teile der Linsen miteinander.

Die Abnahme der Co-Dehydrase I (DPN + DPN H) in der ganzen Linse läßt sich mit einer allgemeinen Herabsetzung der Stoffwechselintensität der alternden Linse erklären. Beim Betrachten der einzelnen Schichten der Linse zeigt sich aber, daß diese Abnahme der Stoffwechselintensität die zellkernhaltigen Schichten der Linsen nicht betrifft. Dies gilt natürlich nur für solche Stoffwechselabläufe, bei denen Diphosphopyridinnucleotide beteiligt sind. Viel wichtiger erscheint das Verhalten der Quotienten $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (total) in den einzelnen Schichten junger und alter Linsen. Die altersbedingte Änderung dieses Quotienten in den zellkernhaltigen Schichten der Linse spricht deutlich für eine qualitative Umstellung des Stoffwechsels innerhalb dieser Schichten. Welcher Art diese Umstellung ist, läßt sich aus den Befunden dieser Arbeit allein nicht erklären. Zunächst wäre an eine Verschiebung zwischen dem oxydativen Anteil und dem glykolytischen Anteil des Kohlenhydratstoffwechsels zugunsten des glykolytischen zu denken. Diese Deutung halten wir aber für voreilig, zumal Ergebnisse einer folgenden Arbeit, über das stationäre Gleichgewicht des frei in der Linse vorkommenden DPN und DPN H, dafür zu sprechen scheinen, daß es gerade in den zellkernhaltigen Zonen nicht zu einer altersbedingten Abnahme des oxydativen Kohlenhydratabbaus kommt. Die Änderung des Quotienten $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (total) zugunsten des reduzierten DPN spricht für ein Liegenbleiben des DPN—H. Ein solches Liegenbleiben in reduziertem Zustand kann auf vielerlei Arten zustande kommen. Es könnte z. B. durch eine im Alter auftretende Verlangsamung der Übertragung der H-Ionen von DPN -H auf TPN erklärt werden, wodurch die im Alter langsamer ablaufenden synthetischen Leistungen der Linse eine weitere Deutung finden könnten.

Zusammenfassung

Mit der von Holzer u. Mitarb. angegebenen Methode wurde der Gehalt an DPN und DPN—H in den zellkernhaltigen Schichten, der Rinde und dem Kern, sowie in ganzen Linsen von Kälbern und Rindern bestimmt. Es fand sich eine allgemeine Abnahme des Gehaltes an DPN + DPN—H, besonders im Kern der alternden Linse. Die Konzentration der oxydierten Form und der reduzierten Form des DPN zeigten aber im Laufe des Alterns der Linsen ein unterschiedliches Verhalten, so daß es zu Änderungen in dem Quotienten $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ kam. Die

altersbedingte Verschiebung dieses Quotienten, dem eine Schlüsselposition im ganzen Stoffwechselgeschehen eines Gewebes zukommt, zugunsten der reduzierten Form war besonders ausgeprägt in den zellkernhaltigen Anteilen der Linsen. Auf eventuelle Bedeutungen dieser Befunde wird kurz eingegangen.

Literatur

Holzer, H., G. Schultz u. F. Lynen: Bestimmung des Quotienten DPN/DPNH in lebenden Hefezellen durch Analyse stationärer Alkohol- und Acetaldehyd-Konzentrationen. Biochem. Z. **328**, 252—263 (1956).

Klethi, J., et P. Mandel: Di- et triphosphopyridine nucleotides (DPN et TPN) de cristallins de bovides jeunes et agés. Biochim. biophys. Acta **37**, 549—550 (1960).

Leinfelder, P. J., and G. S. Christiansen: A critical study of lens metabolism. Glycolysis. Amer. J. Ophthal. **35** (II), 33—38 (1952).

Mittermayer, Ch., u. U. Dardenne: Eine optisch-enzymatische Bestimmung der L—(+) Milchsäure und der Brenztraubensäure in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 579—593 (1960).

Müller, H. K.: Über die Bildung von Vitamin C (Ascorbinsäure) in der Linse. Arch. Augenheilk. **109**, 434—440 (1936).

— U. Dardenne, O. Hockwin, O. Kleifeld u. G. Schafhausen: Altersbedingte Veränderung im Stoffwechsel der Linse. XVIII Concilium Ophthalmologicum, 1958, Belgica.

Nordman, J., P. Mandel, U. Dardenne, J. Klethi, Lessinger, A. J. Rebel et N. Virmaux: Metabolisme energetique et etat dynamique des proteins du cristallin. XVIII Concilium Ophthalmologicum, 1958, Belgica.

Vincentiis, M. de, e G. Auriccio: Richerche sul ricambio della cornea e del cristallino durante la vita embrionale. Rass. ital Ottal. **20**, 69—82 (1951).

Weekers, R.: Recherches experimentales et clinique cocernant la pathologenie de la cataracte. Liège: These d'Agrégation 1941.

Priv.-Doz. Dr. U. Dardenne,
Universitäts-Augenklinik, Bonn a. Rh. (Venusberg)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 409—421 (1961)

Aus dem Institut für experimentelle Ophthalmologie Bonn
(Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Der Quotient $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (frei) in verschiedenen Gewebsteilen und einzelnen Zellfraktionen junger und alter Rinderlinsen*

Von

U. Dardenne und Ch. Mittermayer**

Mit 4 Textabbildungen

In einer vorherigen Arbeit (Dardenne u. Kirsten) haben wir über die Altersabhängigkeit des stationären Gleichgewichtes des totalen, in der Linse vorkommenden oxydierten und reduzierten Diphosphopyridinnucleotids (DPN) berichtet. Dieser Quotient ist Ausdruck des Redoxpotentials und damit, allgemein gesagt, der Reaktionslage eines lebenden Gewebes. Die Konzentrationen dieser beiden Cofermente und ihr Verhältnis zueinander haben eine Schlüsselstellung im Stoffwechselgeschehen inne und bestimmen den Ablauf einer großen Zahl von abbauenden und synthetisierenden Reaktionen des Gewebes. Die Bestimmung des Quotienten $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (total) kann also einen undetaillierten Gesamtüberblick über alle gerade ablaufenden Dehydrierungs- und Hydrierungsreaktionen geben. Dieser Quotient wird von Bücher u. Mitarb. als „Gehaltquotient" bezeichnet und dem „Spiegelquotienten" gegenübergestellt. Der „Spiegel" eines Gewebes an DPN und DPN—H stellt das in freier Form vorliegende Diphosphopyridinnucleotid dar und ist das thermodynamisch wichtigere Maß für die Aktivitätsbestimmung von Metaboliten in einer Kette von Fließgleichgewichten. Dieser Quotient des $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (frei) ist besonders als Ausdruck der energieliefernden Abbaureaktionen (Acceptorsystem) des Stoffwechsels wichtig. Für die energieverbrauchenden Reaktionen (Donatorsystem) ist das Verhältnis $\frac{\text{TPN}}{\text{TPN—H}}$ von Bedeutung. In den bisher untersuchten Geweben ist das Potential des DPN-Systems stets positiv, das des TPN-Systems negativ, d.h. es überwiegt das DPN über das DPN—H und das TPN—H über das TPN.

* Die elektronenmikroskopische Untersuchung des Linsengewebes und der reinen Mitochondrien sowie die Anfertigung der wiedergegebenen Fotos wurden von Herrn Dr. W. Wessel im Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. Hamperl) durchgeführt, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren besonderen Dank aussprechen möchten.

** Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit zu Dank verpflichtet.

Dies gilt zumindest für den Zellplasmaraum. Von Bücher u. Mitarb. wurde deshalb von „Vene" und „Arterie" des H-Ionenstroms gesprochen. Die Transhydrogenasereaktion: TPN -H + DPN ⇌ DPN—H + TPN könnte mit einer arterio-venösen Anastomose verglichen werden. Bestimmungen dieser zentralen Schlüsselstellungen der wasserstoffübertragenden Reaktionen und damit Träger des Energiestoffwechsels wurden in Augenlinsen bisher nicht durchgeführt. Bei der Diskussion der Kataraktgenese aber steht zur Zeit die Frage des Energiestoffwechsels im Vordergrund. Darüber hinaus eignet sich die Linse wegen ihrer anatomischen Eigenheit besonders für die Untersuchung, ob sich im Laufe des Alterns diese wichtigen Redoxpotentiale eines Gewebes ändern. In der vorliegenden Arbeit scheint eine solche Altersabhängigkeit überhaupt erstmalig geprüft worden zu sein. In der uns zugänglichen physiologisch-chemischen Literatur fanden wir keine Veröffentlichungen, in denen dieser Frage bei irgendeinem anderen Gewebe bereits nachgegangen wurde.

Mit Hilfe des Quotienten $\frac{DPN}{DPN-H}$ läßt sich die seit längerer Zeit diskutierte Frage entscheiden, ob im Laufe des Alterns der Augenlinse die Atmung oder die Glykolyse stärker abnimmt (Mittermayer). Ein hoher Quotient zeigt nämlich eine oxydative und ein niedriger Quotient eine glykolytische Reaktionslage an.

I. Grundlagen der Methode

Wir bestimmten den Quotienten DPN/DPN—H (frei) experimentell über die Konzentration der BTS und MS. Die Gleichgewichtsreaktion

$$BTS + DPN{-}H + H^+ \overset{LDH}{\rightleftharpoons} MS + DPN^+ \qquad (1)$$

erfüllt die Voraussetzung, daß das Verhältnis der Metaboliten in festen, konstanten Beziehungen zu dem des DPN steht.

Um das Verhältnis von BTS/MS als Indicator für DPN/DPN–H gelten lassen zu können, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

a) Kenntnis der Gleichgewichtskonstanten der Reaktion (1).

b) Die Bestimmung der Gleichgewichtsverhältnisse in Linsengewebe. Da die Reaktion BTS/MS am Ende einer Reaktionskette steht und nur ein Zufluß- und Abflußweg existiert, muß die Durchsatzkapazität des BTS anliefernden Systems verglichen werden mit der Durchsatzkapazität des LDH-Systems. Ist der Zufluß groß, der Abfluß klein und stellt sich das Gleichgewicht zwischen BTS und MS schneller ein als BTS nachgeliefert wird, haben wir, dem Stau fließender Gewässer gemäß, statische Verhältnisse, welche erlauben, das Massenwirkungsgesetz und somit feste Beziehungen zwischen Metabolit und DPN-Gehalt anzunehmen. Nach Untersuchungen von Dardenne und Drechsler sind diese Beziehungen in der Linse erfüllt, nachdem die LDH in der Linse eine außerordentlich hohe Aktivität hat.

c) Die dritte Forderung ist die Konstanz des p_H in der Zelle. Nimmt man an, daß BTS/MS während des Glucoseumsatzes konstant bleibt („steady state", Chance), muß auch der Ausdruck $\frac{DPN\ -H}{DPN^+}$, H^+ konstant bleiben, d.h. $\frac{DPN-H}{DPN^+}$ und H^+ bleiben gleich, oder $\frac{DPN-H}{DPN}$ und H^+ ändern sich gegensinnig. Letzteres

würde bedeuten, daß der intracelluläre p_H-Wert sich verschiebt. Dies ist äußerst unwahrscheinlich, da das Zellinnere über eine enorme Pufferkapazität im Vergleich zu den geringen Mengen entstehender Säure verfügt. Unter unseren Versuchsbedingungen dürfte auch während der Aufarbeitung des Gewebes keine p_H-Verschiebung aufgetreten sein.

Da nach unserem Ermessen diese drei Bedingungen in der Linse erfüllt sind, haben wir die MS/BTS-Bestimmung der Berechnung des freien $\frac{DPN}{DPN-H}$ zugrunde gelegt.

II. Material und Methode

Die Augen wurden nach Betäubung der Tiere noch vor dem Tod enukleiert und die Linsen innerhalb von 30—60 sec bei —80°C eingefroren. Linsen von 800 bis 1000 mg bezeichneten wir als Kälberlinsen und solche von 2200—2400 mg als Rinderlinsen. Die Präparation der zellkernhaltigen Zonen, der Linsenrinde und des Linsenkerns, sowie die Methode der optisch-enzymatischen Bestimmung der BTS und MS sind in einer vorliegenden Arbeit sehr ausführlich beschrieben (Mittermayer u. Dardenne).

Die Gewinnung einer Mitochondrienfraktion aus Augenlinsen ist wegen des geringen Anteiles mitochondrienhaltigen Gewebes schwierig. Sie ist fast ausschließlich aus den Partien möglich, welche noch Zellkerne enthalten. Die Linsen wurden in derselben Weise präpariert wie oben beschrieben, aber nicht tiefgefroren. Sie müssen etwa 30 min lang (Transportzeit zum Labor) bei 0°C aufbewahrt bleiben. Mit einer feinen Schere wurden ein etwa 1 mm breiter äquatorialer Ring und die Vorderkapsel mit alleroberflächlichstem Gewebe abgetrennt. Für einen Versuch benötigen wir 30 Rinderlinsen oder 50 Kälberlinsen und gewannen hiervon zwischen 3,0 und 3,5 g zellkernhaltiges Linsengewebe. Dieses Gewebe wurde in einer Dichte von 233,3 mg Frischsubstanz pro 1 ml Suspensionsflüssigkeit aufgerührt. Während dieser Arbeiten wurde eine konstante Temperatur des Zellmaterials zwischen —1,0 und +1,0°C eingehalten. Wir erprobten als Suspensionsmedien 1,42 molare, 0,88 molare und 0,25 molare Sucroselösungen. Die besten osmotischen Verhältnisse schienen bei einer 0,25 m Sucroselösung vorzuliegen. Der Erhaltungszustand der Mitochondrien war hierbei am besten. Quellungshemmende Substanzen wie ADP und Metaboliten des Citronensäurecyclus haben wir nicht zugesetzt, weil diese den physiologisch vorliegenden Zustand des DPN wahrscheinlich stärker beeinflußt hätten. Als Homogenisator eignet sich am besten ein einfacher Potter-Elvehjem-Glashomogenisator mit schlecht sitzendem Schliff oder mit Teflon-Pistill, der die Zellen schonend zertrümmert. Hochtourige Homogenisatoren wie „Ultra-Turrax" oder „Waring-Blendor" zerstören die Zellorganellen schon nach kurzer Zeit. Wir haben bei sehr niedrigen Tourenzahlen 3000 mg Frischsubstanz in 12,8 ml 0,25 m eiskalter Sucroselösung in Anlehnung an die Methode von Schneider zentrifugiert. Dieses Homogenat wurde 15 min bei 950 g (gemessen in der Mitte eines schwenkbar aufgehängten Rotoreinsatzes) zentrifugiert, der Überstand wurde abgehebert und kühl gestellt. Das Sediment wurde in 5 ml 0,25 m Sucroselösung resuspendiert und nochmals in derselben Weise zentrifugiert und die Überstände vereinigt. Das Sediment enthält Zellkerne, Teile unzertrümmerter Zellen und feine Kapselfetzen. Diese Zellkernfraktion „K" erhebt keinen Anspruch auf Homogenität. Die Überstände werden bei 9500 g (gemessen in der Mitte eines Winkelaufsatzes der Runne-Kühlzentrifuge oder der Spinco-Ultrazentrifuge) 15 min lang zentrifugiert. Der Überstand wird abgehebert und stellt die Cytoplasmafraktion „C" dar. Das Sediment wurde in 2,5 ml 0,25 m

Sucroselösung suspendiert und erscheint lohfarben opalescierend. Dies ist die Mitochondrienfraktion „M". Wegen der geringen mengenmäßigen Ausbeute wurde auf weitere Reinigungsmanipulationen, etwa in der Art des „head and tail washing" (Siekewitz, Pallade), verzichtet. Diese Fraktion wurde mit 6%iger Perchlorsäure gefällt und scharf mit dem Ultra-Turrax-Homogenisator bearbeitet. Der Eiweißniederschlag wurde bei 1500 g abzentrifugiert, nachgewaschen und das Überstehende abfiltriert. Die weitere Verarbeitung und die Bestimmung der Milchsäure und BTS entspricht der der nicht fraktionierten Gewebe. Die Methode wurde früher ausführlich beschrieben (Mittermayer u. Dardenne).

III. Ergebnisse

1. Metabolitbestimmung in nicht fraktionierten Linsengeweben

Der Quotient $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$ (frei) ergibt sich nach folgender Rechnung:

$$\text{BTS} + \text{DPN—H} + \text{H}^+ \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{MS} + \text{DPN}^+. \tag{1}$$

Die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion ist bekannt:

$$\frac{\text{BTS} + \text{DPN—H}}{\text{MS} + \text{DPN}^+} \cdot \text{H}^+ = \text{K}_7 = 5{,}3 \cdot 10^{-12}\ (37^\circ\text{C}). \tag{2}$$

Bei p_{H7} ergibt sich:

$$\frac{\text{DPN—H}}{\text{DPN}^+} = \frac{\text{K}_7}{\text{H}^+} \cdot \frac{\text{MS}}{\text{BTS}} \tag{3}$$

oder:

$$\frac{\text{DPN—H}}{\text{DPN}^+} = \frac{5{,}3 \cdot 10^{-12} \cdot \text{MS}}{10^{-7}\ \text{BTS}} \tag{4}$$

oder:

$$\text{Quotient } q_7 = \frac{\text{DPN}^+}{\text{DPN—H}} = \frac{\text{BTS}}{\text{MS} \cdot 5{,}3 \cdot 10^{-5}}. \tag{5}$$

Große Quotienten bedeuten also ein starkes Überwiegen der oxydierten Form des DPN über die reduzierte Form, kleine Quotienten ein geringes Überwiegen der oxydierten Form. Der Quotient $\frac{\text{MS}}{\text{BTS}}$ hat unter den anfangs gesagten Bedingungen denselben Aussagewert wie der Quotient $\frac{\text{DPN—H}}{\text{DPN}}$, er bewegt sich nur in anderen Dimensionen. Er ist reziprok dem üblichen Quotienten $\frac{\text{DPN}}{\text{DPN—H}}$, den wir als q_7 bezeichnen.

Aus Tabelle 1 sind die MS- und BTS-Werte zu ersehen, aus Abb. 1 die dazugehörigen Quotienten.

Tabelle 1. *Der MS- und BTS-Gehalt in den einzelnen Schichten junger und alter Rinderlinsen, angegeben in n Mol/pro 100 mg Frischgewicht*

	Zellkernhaltige Zone		Rinde		Kern	
	MS	BTS	MS	BTS	MS	BTS
Kalb	955 ± 26	$47{,}2 \pm 9{,}3$	1022 ± 24	$22{,}9 \pm 1{,}9$	883 ± 44	$20{,}9 \pm 1{,}6$
Rind	587 ± 19	$30{,}2 \pm 1{,}9$	575 ± 14	$20{,}5 \pm 2{,}7$	467 ± 25	$19{,}1 \pm 1{,}6$

Aus einer Arbeit von Bücher und Klingenberg haben wir die entsprechenden Werte verschiedener bisher untersuchter Gewebe der Ratte entnommen und stellen sie unseren Werten gegenüber (Abb. 2). Nach der Umrechnung nach Formel (5) ergeben sich folgende Werte für den Quotienten $\frac{DPN}{DPN-H}$ (frei) (q_7):

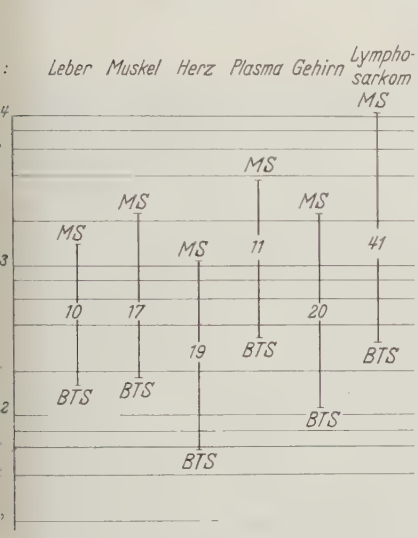


Abb. 1. Übersichtsbild zur Verdeutlichung der MS- und BTS-Werte in den verschiedenen Anteilen junger und alter Rinderlinsen (angegeben in n Mol pro Gramm Frischgewicht) sowie die sich daraus ergebenden MS/BTS-Quotienten

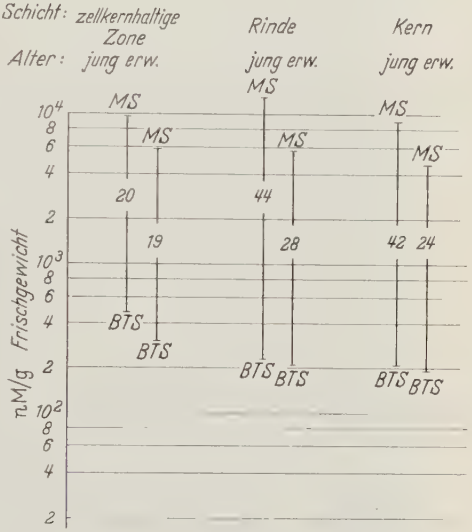


Abb. 2. Übersichtsbild zur Verdeutlichung des MS-BTS-Gehaltes (angegeben in n Mol) verschiedener normaler und pathologischer Gewebe und der sich daraus ergebende Quotient MS/BTS (entnommen: Bücher und Klingenberg 1958)

Tabelle 2. *Der Quotient* $\frac{DPN}{DPN-H}$ *(frei)* (q_7) *in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen*

Kalb			Rind		
kernhaltige Zellen	Rinde	Kern	kernhaltige Zellen	Rinde	Kern
934,0	427,2	447,1	972,5	673,8	773,2

Rinde und Kern wiesen etwa den gleichen niedrigen q_7 auf, während das Epithel einen mehr als doppelt so hohen Wert zeigte. Ein deutlicher Unterschied zwischen jungen und alten Rinderlinsen besteht nur in Linsenrinde und -kern. Bei Kälberlinsen liegt der $\frac{DPN}{DPN-H}$-(frei)-Quotient wesentlich niedriger als bei Rinderlinsen. Die Quotienten nicht zellkernhaltiger Gebiete der Linsen erwachsener Tiere betragen etwas weniger

als $^2/_3$ des Wertes der jungen Tiere. Auffallend ist, daß sich im Bereich der zellkernhaltigen Gebiete der Linsen, dem Epithel und der Äquatorzone, keine Unterschiede zwischen Kälber- und Rinderlinsen zeigte.

2. Metabolitbestimmungen in fraktionierten Linsengeweben

Bei der Gewinnung der einzelnen Zellfraktionen aus Linsenepithel und Äquatorzellen hatten wir die beste Ausbeute, wenn nur 1 min

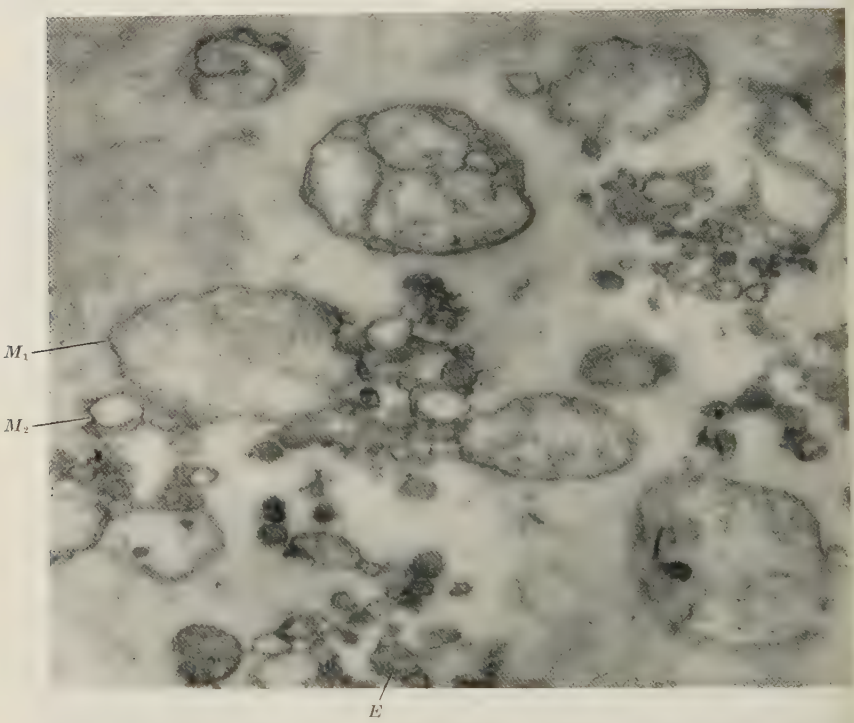


Abb. 3. Mitochondrienfraktion von Linsenepithelien, gewonnen durch Differentialzentrifugation mit 0,25 m Sucroselösung ohne quellungshemmende Zusätze. Geschwollene Mitochondrien (M_1) mit Teilen von Doppelmembranen und fraglichen Cristae. Daneben (E) schwer identifizierbare Cytoplasmaanteile (Reste von Ergastoplasma oder des Golgi-Apparates). Vergrößerung 50000fach

lang zentrifugiert wurde. Kürzere Zeiten lösten die Mitochondrien nur zum Teil aus dem Cytoplasma, längere Zeiten zertrümmerten sie. Bei zu hohen Tourenzahlen während des Homogenisierens wurden die Zellorganellen ebenfalls stark zerstört.

a) Mikroskopische Untersuchung der Zellfraktionen. Die Differentialzentrifugation bringt mit der mechanischen und osmotischen Alteration große Gefahren für die Zellpartikel mit sich. Die cytologische Integrität und der Homogenitätsgrad der Fraktionen müssen deshalb ständig

geprüft werden. Neben dem Lichtmikroskop und den üblichen Kernfärbungen wurden Phasenkontrastmikroskop, kombiniert mit Vitalfärbungen für Mitochondrien und elektronenoptische Untersuchungen durchgeführt. Die als Fraktion „K" bezeichnete Fraktion untersuchten wir mit dem Lichtmikroskop und den üblichen Kernfärbungen. Die Fraktion enthielt: große chromatinarme Zellkerne, unzerstörte Zellen, Protoplasmafetzen mit eingeschlossenen Mitochondrien, Kapsel- und Zonulafetzen sowie Pigmentgranula. Die Mitochondrienfraktion enthielt bei Prüfung mit dem Phasenkontrastmikroskop eine enorme Menge von lichtbrechenden Körpern relativ gleichen Durchmessers. Die Länge dieser Körper variierte. Es kamen punktförmige, ovale und stäbchenförmige Körper zur Ansicht. Diese Granula färbten sich mit der Selektivfärbung für Mitochondrien Janusgrün B 1:30000 (Diacingrün Merck Nr. 1318) tiefschwarz, wenn man einen Tropfen dieser Lösung unter das Deckglas brachte. In der Cytoplasmafraktion färbten sich ebenfalls einige Teile unspezifisch mit Janusgrün B. Nur ganz vereinzelte Elemente wiesen die tiefschwarze Färbung auf.

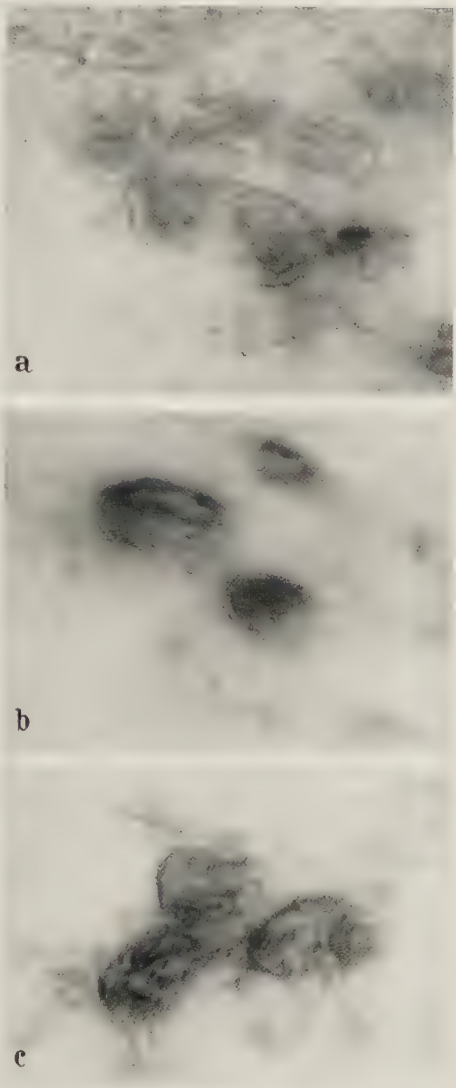


Abb. 4a—c. Mitochondrien im Zellverband. Sehr zarte, kleine Mitochondrien mit deutlichen Doppelmembranen (b) und wenigen Cristae (a, c). Vergrößerung 50 000fach

Von der Mitochondrienfraktion wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt, um einen genauen Einblick in die Linsenmitochondrien zu gewinnen. Das Mitochondriensediment wurde mit einer Mischung

gepufferter Osmiumsäure und Kaliumbichromat (1:1) fixiert, in Methacrylat eingebettet und im Siemens-Elektronenmikroskop betrachtet. Die Mitochondrien entsprachen im wesentlichen den von Böke im Phasenkontrastmikroskop gesehenen Linsenmitochondrien. Es überwogen die kleinen, dichten Formen. In manchen großen Mitochondrien schienen kleinste Mitochondrien eingeschlossen zu sein. Alle Mitochondrien waren gequollen und sphärisch. Die Quellung der Mitochondrien bedeutet keine biochemische Versehrtheit, wie schon Hogeboom, Schneider und Pallade zeigten. In jüngster Zeit zeigte Weinbach, daß Mitochondrien in 0,25 m Sucroselösung ohne quellungshemmende Zusätze noch nach 24 Std unverminderte oxydative Phosphorylierung bei einer Atmungskontrolle aufweisen.

Abb. 3 ist ein Foto der Mitochondrien einer unserer M-Fraktionen. Man erkennt noch Reste von Doppelmembranen, Cristae und Matrix, welche die Charakteristik der Mitochondrien in situ darstellen. Zum Vergleich fügen wir in Foto von Mitochondrien aus intakten Epithelzellen bei (Abb. 4, dieselbe Vergrößerung). Eine ausführliche Beschreibung der elektronenmikroskopischen Untersuchungen der einzelnen Linsengewebe soll in einer weiteren Veröffentlichung folgen. Verlust der Doppelmembran und Cristae zeigt nicht den Untergang der Mitochondrien an. Wessel fand z. B. kühlgelagerte Tumorzellen noch lebensfähig, obwohl die Doppelmembran und Cristae der Mitochondrien geschwunden und letztere stark gequollen waren.

Unsere Mitochondrienfraktion war verunreinigt mit Golgi-Apparat und Ergastoplasma, welches von kleinen Mitochondrien manchmal nicht zu unterscheiden ist.

b) Metabolitgehalt der einzelnen Zellfraktionen. Im Epithel und Äquatorgebiet der Linse haben wir die MS- und BTS-Konzentration im Cytoplasma, in den Mitochondrien und den Zellkernen getrennt bestimmt (Tabelle 3).

Tabelle 3. *Der MS- und BTS-Wert in den einzelnen Zellfraktionen der zellkernhaltigen Anteile junger und alter Rinderlinsen (angegeben in n Mol). Fraktion „C" Werte pro 100 mg Frischsubstanz. Fraktion „M" auf 100 mg Mitochondrien berechnet. Fraktion „K" die Ausbeute aus 3 g Frischsubstanz Linsengewebe*

	Fraktion C		Fraktion M		Fraktion K	
	MS	BTS	MS	BTS	MS	BTS
Kalb	909,8 ± 21	47,5 ± 5,7	825,5 ± 43	166,1 ± 8,5	493,1 ± 144	31,5 ± 7,3
Rind	670,2 ± 41	26,4 ± 1,2	857,4 ± 39	107,0 ± 2,3	427,6 ± 54	17,7 ± 1,6

Die Werte für die Mitochondrien müssen mit Vorsicht betrachtet werden, weil diese Zellbestandteile wegen der sehr geringen Ausbeute

nicht nachgewaschen werden konnten. In den Mitochondrien lag der Gehalt an MS beim Kalb etwas niedriger als im Cytoplasmaraum, während er beim Rind deutlich höher gefunden wurde. Die Brenztraubensäurewerte jedoch waren sowohl beim Kalb als auch beim Rind in den Mitochondrien fast viermal so hoch wie in der Cytoplasmafraktion. Über das normale Vorkommen von MS und BTS in den Mitochondrien sind die Meinungen geteilt. Lang fand in diesen jedoch MS-Dehydrogenase. Eine Berechnung des Quotienten DPN/DPN -H (frei) scheint aus dem Lactat-Pyruvat-Quotienten für die Mitochondrien nur überschlagsmäßig erlaubt zu sein. Eine sichere Bestimmungsmethode für das freie DPN/DPN—H-System in diesen für den Energiestoffwechsel so wichtigen Zellanteilen ist bisher noch nicht gefunden. Die Literatur zeigt auf diesem Gebiet allerdings nicht ganz übereinstimmende Auffassungen.

IV. Diskussion

Welche Fehlerquellen könnten unsere Ergebnisse verfälscht haben?

1. Die größte Fehlerquelle ist wohl bei der Präparation des Gewebes zu suchen. Die 30—60 sec, welche nach Enucleation des Bulbus noch vor Erliegen des Kreislaufes bis zum Tieffrieren der Linsen benötigt wurden, sind für derartige Untersuchungen schon eine lange Zeitspanne. Wie Hohorst u. Mitarb. jüngst gezeigt haben, steigt der MS-Gehalt in abgebundenen Leberanteilen rapide an. Die Autoren bestimmen die Abweichung vom „in vivo"-Zustand eines Gewebes anhand des noch empfindlicheren Systems ATP:ADP. Dieser Quotient sinkt schon 5 sec nach Unterbrechung der Gewebeversorgung auf die Hälfte der Norm ab. Solche Kontrollen waren uns unmöglich, weil das „in vivo"-Verhältnis des ATP zum ADP der Linsen noch unbekannt ist. Wenn auch die Linse wahrscheinlich nicht so empfindlich auf eine Unterbrechung ihrer allgemeinen Versorgung reagieren dürfte, weil sie keinen direkten Anschluß an die Blutversorgung hat, so glauben wir doch, daß die wirklichen Werte des DPN/DPN -H-Quotienten wohl noch etwas höher anzusetzen sind, als sie von uns gefunden wurden. Die altersbedingten Unterschiede und die Unterschiede innerhalb der Linsenanteile dürften durch diesen Zeitfaktor noch weniger entstellt worden sein, es sei denn, daß die jungen Linsen und die zellkernhaltigen Anteile der Linse empfindlicher auf eine Unterbrechung ihrer Versorgung reagieren als die Linsen alter Tiere und die Linsenfasern. Es ist hier jedoch zu bemerken, daß die Kälberlinsen, deren Lactat-Pyruvat-Quotient in Rinde und Kern wesentlich höher lag als der von Rinderlinsen, aus schlachthaustechnischen Gründen wesentlich schneller präpariert werden konnte als die Rinderlinsen. Wenn der Zeitfaktor berücksichtigt werden müßte, so würden die Unterschiede zwischen Kälbern und Rindern in Wirklichkeit noch höher liegen als wir sie fanden.

2. Die zweite Fehlerquelle, die bei anderen Geweben eine große Rolle spielt, entfällt für die Linse, nämlich die Verschleierung der im reinen Gewebe enthaltenen Werte durch das Blut, welches in jedem frischgewonnenen Gewebe enthalten ist. Der extracelluläre Raum der Linse jedoch müßte berücksichtigt werden. Auch diese Fehlerquelle können wir bisher leider nicht ausschließen. Wir halten sie jedoch nicht für sehr groß, weil der Metabolit-Gehalt in diesem Raum etwa dem des Kammerwassers entsprechen dürfte. Hohorst u. Mitarb. fanden im Lebergewebe jedenfalls keinen Unterschied zwischen Plasmaraum und extracellulärem Raum der Leber.

3. Die Bestimmung der MS und BTS wurde auf optisch-enzymatischem Wege vorgenommen, welche zur Zeit wohl die genaueste Methode sein dürfte (Literatur bei Mittermayer und Dardenne).

Der Vergleich unserer Werte mit anderen Gewebe-Werten, in denen bisher der Quotient $DPN^+/DPN{-}H$ (frei) bestimmt wurde, zeigte, daß die Epithel- und äquatornahen Zellen in ihrem DPN-System einen Redox-Status aufweisen, ähnlich dem Herzmuskel und dem Gehirn. Selbst die zellkernhaltigen Linsenanteile enthalten etwas auffallend hohe MS-Werte. Neben den obenerwähnten Schwierigkeiten der Präparation muß die weitere Schwierigkeit einer exakten Abtrennung dieser Linsenzellen von den Linsenfasern berücksichtigt werden. Außerdem dürfte die Diffusion der in sehr großen Mengen in den darunterliegenden Rindenschichten anfallenden MS in die zellkernhaltigen Gewebe eine Rolle spielen. Es taucht hier eine interessante Frage auf: Besteht das Substrat für die Atmung der Epithelzellen zum größten Teil aus Glucose, die vom Kammerwasser aus resorbiert wird, oder aus MS, die in vorderer und hinterer Rinde sowie im Kern entsteht und von innen her in das Epithel eindringt?

Die MS und BTS diffundieren wesentlich schneller als Glucose. Allerdings unterscheiden sich die Dissoziationskonstanten beider Säuren um eine Größenordnung, der Anteil der undissoziierten Form an der gesamten MS ist also größer als derjenige der Brenztraubensäure. Da die Säuren undissoziiert permeieren, darf man annehmen, daß die MS der BTS vorauseilt (Bücher und Klingenberg). Angewandt auf die Linse würde das heißen: In der Rinde und auch im Kern von Kälbern überwiegt die Gärung als $DPNH_2$-anliefernder Prozeß derart, daß $DPNH_2$ und somit MS im Gewebe vermehrt auftritt. Selbst das schnellere Abdiffundieren der MS in Richtung Epithel kann die Wasserstoffanlieferung im Abbau des Zuckers durch Triosephosphatdehydrogenase nicht mehr wettmachen. $DPNH_2$ bleibt in diesen Schichten liegen und bewirkt dadurch eine extrem glykolytische Reaktionslage. Anders verhält es sich mit der Rinderlinse. Hier stellt sich ein gewisses Gleichgewicht ein zwischen Wasserstoffproduktion des Kernes und der Rinde

und Abdiffusion des Wasserstoffs oder deren Träger (MS), in Richtung Epithel. Dieser Zustand der relativen Armut von Wasserstoff in der Rinde und im Kern der Rinderlinse könnte dadurch eine oxydative Stoffwechsellage vortäuschen (hoher Quotient DPN/$DPNH_2$), obwohl auf Grund morphologischer und fermentchemischer Gegebenheiten eine Atmung in diesen Linsenteilen unmöglich ist. In den tieferen Schichten der Linse sind nämlich keine Atmungsfermente (Kinsey und Frohmann) und nur vereinzelte, weit auseinanderliegende Mitochondrien gefunden worden.

In den jungen Linsenfasern ist Quotient DPN^+/DPN—H (frei) so niedrig, wie er bisher nur im Lymphosarkom gefunden wurde. Dieser Befund verdient Beachtung, weil der Stoffwechsel der Linsen mehrfach mit einem typischen „Tumorstoffwechsel" verglichen wurde, andererseits aber ein Linsentumor nie beschrieben wurde.

Aus dem Vergleich des DPN^+/DPN—H (frei)-Quotienten, der in jungen und alten Linsenepithelien fast gleich gefunden wurde, glauben wir noch keinen Schluß auf die Atmungsleistung dieser Zellen ziehen zu können. Hier könnte eine exakte Bestimmung dieses Quotienten in den Mitochondrien Aufklärung schaffen. Möglicherweise kann der von uns gefundene unterschiedliche Lactat-Pyruvat-Quotient der Mitochondrien junger (5,1) und alter (8,0) Linsen als Hinweis für eine stärkere Atmungsleistung der jungen Epithelien gewertet werden.

Beim Vergleich des „Gehaltquotienten" (DPN^+/DPN—H total) (Dardenne u. Kirsten) mit den hier gefundenen „Spiegelquotienten" DPN^+/DPN—H (frei) fällt ein unterschiedliches Verhalten dieser Quotienten mit zunehmendem Lebensalter auf. Der Quotient für das totale DPN^+/DPN—H sinkt in den zellkernhaltigen Zonen im Laufe des Alterns der Linsen von 20,1 auf 9,4 ab, während der des freien DPN-Systems keine Abnahme aufweist. Die Ursache dieses Unterschiedes dürfte in einer altersabhängigen Änderung der Bindungsorte für DPN^+/DPN—H liegen. Innerhalb der Linsenschichten verhalten sich die Quotienten etwa gleich: Die Quotienten des totalen DPN fallen ebenso wie die des freien DPN nur zwischen Epithel und Rinde ab. Takenaka und Schwert fanden einen unterschiedlichen Dissoziationskoeffizienten für LDH-DPN und LDH-DPNH. Letzterer war 200mal geringer als ersterer. Hierzu würden die Befunde von Dardenne und Drechsler passen, welche im Kern von Rinderlinsen höhere Konzentrationen an MS-Dehydrogenase fanden als in den oberflächlichen Linsengeweben.

Eine sichere Deutung der Lactat-Pyruvat-Quotienten in den Mitochondrien des zellkernhaltigen Linsengewebes möchten wir jedoch vorerst zurückstellen, weil die Untersuchungen auf diesem Gebiet zur Zeit ganz allgemein im Fluß sind. Auffallend ist, daß der Quotient DPN^+/DPN—H (frei) im Cytoplasmaraum des Kalbes genau dem des

Epithels entsprach. Beim Rind jedoch lag er etwas niedriger. Der Anteil des mitochondrialen DPN soll nach Jakobsen u. Mitarb. nur 10% des gesamten DPN der Zelle ausmachen und der Gehaltquotient (DPN$^+$/DPN—H total) bei „atmungskontrollierten" Mitochondrien, zu denen wir unsere Fraktionen rechnen möchten, nach Klingenberg u. Mitarb. 1:1 sein. Einen großen Unterschied der Ergebnisse zwischen nicht fraktionierten Zellen und dem Cytoplasmaraum wäre bei unseren Linsenuntersuchungen also nicht zu erwarten.

Zusammenfassung

Als Beitrag zur Klärung des Energiestoffwechsels der Linse wurde in den einzelnen Schichten junger und alter Rinderlinsen der Quotient $\frac{\text{DPN}^+ \text{ frei}}{\text{DPN—H frei}}$ nach optisch-enzymatischer Bestimmung der Metaboliten BTS und MS geprüft und mit dem Quotienten anderer Gewebe verglichen. Während dieser Quotient in den zellkernhaltigen Teilen der Linse im Laufe des Alterns oxydativ bleibt (etwa so hoch wie der Herzmuskel und das Gehirn), nehmen die stark glykolytischen Werte in Rinde und Kern im Alter auf etwa die Hälfte ab. Die Werte in jungen Linsenfasern entsprechen denen des Lymphosarkoms. Eine Präparationsmethode zur Zellfraktionierung der Linsenepithelien wird beschrieben und die Mitochondrien elektronenoptisch untersucht. Der Lactat-Pyruvat-Quotient wurde für die einzelnen Zellorganellen getrennt bestimmt.

Literatur

Böke, W.: Untersuchungen des Linsenepithels mit dem Phasenkontrastmikroskop. Z. Zellforsch. **38**, 428—454 (1933).

Bücher, Th., u. M. Klingenberg: Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation. Angew. Chem. **70**, 552—570 (1958).

Chance, B.: Enzymes in action in living cells: The steady state of reduced pyridine nucleotides. The Harvey Lectures 1953—1954. Publishers New York: Academic Press. Inc. 1955.

Dardenne, U., u. G. Drechsler: Die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase in tierischen und menschlichen Augenlinsen. (Im Druck.)

—, u. G. Kirsten: Das Gleichgewicht der oxydierten und reduzierten Co-Dehydrase I in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen. (Im Druck.)

Hogeboom, G., W. Schneider and G. Pallade: Cytochemical studies of mammalian tissues. J. biol. Chem. **172**, 619—636 (1948).

Hohorst, H. J., F. H. Kreutz u. Th. Bücher: Über Metabolitgehalt und Metabolit-Konzentrationen in der Leber der Ratte. Biochem. Z. **332**, 18—46 (1959).

Jakobson, K. B., and N. O. Kaplan: Pyridine coenzymes of subcellular tissue fractions. J. biol. Chem. **226**, 603—613 (1957).

Klingenberg, M., u. W. Slenczka: Pyridinnucleotide in Leber-Mitochondrien. Biochem. Z. **331**, 486—517 (1959).

Kinsey, V. E., and C. E. Frohmann: Studies on the crystalline lens. A.M.A. Arch. Ophthal. **46**, 536—541 (1951).

Lang, K.: Lokalisation der Fermente und Stoffwechselprozesse in den einzelnen Zellbestandteilen und deren Trennung. Im 2. Colloquium der Dtsch. Ges. für physiol. Chem. Mosbach 1951, S. 24—47. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.

Mittermayer, Ch.: Das Verhältnis des reduzierten zum oxydierten Diphosphorpyridinnucleotid in den einzelnen Teilen der Linsen von Kälbern und Rindern. Diss. 1960, Medizinische Fakultät Bonn.

—, u. U. Dardenne: Eine optisch-enzymatische Bestimmung der L(+)-Milchsäure und Brenztraubensäure in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 579—593 (1960).

Schneider, W. C.: Intracellular distribution of enzymes. J. biol. Chem. **176**, 259—266 (1948).

Siekevitz, P., and G. Palade: A cytochemical study on the pancreas of the guinea pig. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 203—218 (1958).

Takenaka, Y., and G. W. Schwert: Lactic dehydrogenase. III. Mechanism of the reaction. J. biol. Chem. **223**, 157—170 (1956).

Weinbach, E. C.: Stability of oxydative phosphorylation and related reactions in isolated liver mitochondria. J. biol. Chem. **243**, 1580—1586 (1959).

Wessel, W.: Elektronenmikroskopische Beobachtung von Zellveränderungen nach mehrtägiger Unterkühlung an Tumorzellen sowie Vergleich eines Ascites-carcinoms mit einem Ascitessarkom. Z. Krebsforsch. **62**, 675—693 (1959).

Priv.-Doz. Dr. U. Dardenne,
Universitäts-Augenklinik, Bonn a. Rh. (Venusberg)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 422—443 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. W. Rauh)

Morphologie und Pathogenese der experimentellen Xylose-Cataract

Von

K. E. Schrader

Mit 13 Textabbildungen

Celsus beschrieb etwa um 50 v. Chr. erstmalig den grauen Star und seine operative Behandlung. Die jetzt üblichen Operationsmethoden sind technisch so weit vervollkommnet, daß ihnen nur ein minimales Risiko anhaftet, jedoch große Aussicht auf gute funktionelle Ergebnisse besteht. Die medikamentöse Therapie der Cataract wurde zwar schon mehrfach in Erwägung gezogen, kann aber unseres Erachtens nur dann erfolgreich sein, wenn Linsentrübungen durch Stoffwechselstörungen entstehen, die in ihrem pathophysiologischen Ablauf genauestens erforscht sind und somit gezielt behandelt werden können. Obwohl bereits eine Reihe von ätiologischen Faktoren, die zur Entwicklung eines grauen Stares Anlaß geben, bekannt ist, ist die Pathogenese der Cataract nach wie vor ungeklärt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll eine als cataractogen bekannte Substanz, die Xylose, bezüglich ihrer ophthalmologischen Probleme untersucht werden, zumal die Cataract-Morphologie nach Verfütterung der genannten Pentose in der uns zugänglichen aus- und inländischen Literatur bisher nicht publiziert wurde, abgesehen von dem Hinweis auf wolkige Trübungen in der Linse, die zentralwärts wandern, und auf reifen Star nach Zugabe von mindestens 20% Xylose zur normalen Tierkost über einen Zeitraum von wenigstens drei Wochen. Darüber hinaus besitzt die Xylose als Süßmittel für Diabetiker ernährungsphysiologisches Interesse, so daß im folgenden auch Fragen des Gesamtkohlenhydrat- und Linsenstoffwechsels erörtert werden müssen.

Zunächst möchte ich auf z. Z. gültige und im Bezug auf die vorliegenden Untersuchungen wesentlich erscheinende Theorien über die Entstehung von Linsentrübungen eingehen.

Lange hat die Ansicht von A. Vogt über die Genese der Cataract allein Gültigkeit besessen. Er war der Meinung, daß außer den traumatischen und den durch Nebenschilddrüsenstörungen hervorgerufenen, alle übrigen Starformen erbbiologisch bedingt sind. Einerseits vorzeitiges Altern und andererseits bestimmte konstitutionelle Zustände des Organismus, in deren Zusammenhang ein grauer Star auftreten kann, wurden von Vogt als Dysfunktion des Keimplasmas angesprochen. In ausgedehnten statistischen Arbeiten und nach klinischen Beobachtungen der Vogtschen Schule wurde jedoch geäußert, daß z. B. beim senilen grauen Star in einem für den einzelnen Organismus typischen Lebensabschnitt in

der Linse Vorgänge ablaufen, die Trübungen auszulösen in der Lage sind. O. Becker und Deutschmann machten lokale mechanische Gründe für die vornehmlich in der Äquatorialgegend beginnenden Linsenveränderungen verantwortlich, während Elschnig die subcapsulären Initialtrübungen als Folge des Nachlassens der regeneratorischen Tätigkeit der Linsenepithelien auffaßte. C. v. Hess meinte dagegen, in den anatomischen Veränderungen im Bereiche des Vorderkapselepithels bei allen experimentellen Starformen die Ursache der Cataractentstehung gefunden zu haben, und nahm auch für den beginnenden grauen Altersstar eine von außen die Linse treffende, am Epithel wirksame Schädigung an. Mit dieser Erklärung wurde erstmalig auf die Bedeutung des allgemeinen Stoffwechsels für die Entwicklung der Linsentrübungen hingewiesen.

Jess begann 1912 mit seiner Publikation über die Veränderungen der Linseneiweiße bei der senilen Cataract die physiologisch-chemischen Untersuchungen der Lens cristallina, die die Voraussetzung für die Kenntnisse des lokalen Stoffwechsels sind.

Vor etwa 20 Jahren hat H. K. Müller die nach seiner Meinung wesentlichen ätiologischen Faktoren bei der Entstehung einer senilen Cataract dahingehend zusammengefaßt, daß Erbgang und klinisches Erscheinungsbild sehr unterschiedlich zum Ausdruck kommen, daß eine Reihe von Änderungen in den die Linse umgebenden Organteilen das Auftreten des Altersstares fördern und daß während des Alterns zahlreiche vom Normalen abweichende Stoffwechselvorgänge in der Linse nachweisbar sind. F. P. Fischer gab später ähnliche lokale ursächliche Momente, die zum grauen Star führen können, an: 1. einen gestörten Kohlenhydratabbau und 2. eine gestörte Linsenatmung. Wenn auch die von Fischer erwähnten ätiologischen Faktoren im einzelnen noch unerforscht sind, so muß doch mit Sicherheit für die Starformen eine allgemeine Stoffwechselstörung angenommen werden, die bei Diabetes mellitus, myotonischer Dystrophie, Tetanie, bei Vergiftungen durch Naphthalin, Naphtol, Dinitrophenol, Dinitrokresol und Thallium in der Humanmedizin, im Tierexperiment bei Alloxandiabetes, Lactoflavinmangel, tryptophanfreier Ernährung und bei Zugabe von Galaktose, Lactose und Xylose zur normalen Laboratoriumstierkost auftreten. Erbbiologische Gründe für die Cataractentstehung können im Fütterungsversuch sicher ausgeschlossen werden, da die erzielbaren Linsenveränderungen nur im Zusammenhang mit der allgemeinen Stoffwechselstörung manifest werden, während unbehandelte Kontrolltiere des gleichen Wurfes klare Linsen aufweisen.

In der Humanmedizin pflegt bei einzelnen Krankheitsbildern der pathologische Linsenbefund nach Lage und Anordnung so charakteristisch zu sein, daß aus den Initialveränderungen bereits die Diagnose des Grundleidens gestellt werden kann. Sehr selten schreiten beim Menschen in beiden Linsen die Trübungen gleichmäßig fort, es bestehen also nebeneinander verschiedene Entwicklungsstadien der jeweils typischen Cataract. Im Gegensatz dazu findet man im Tierversuch z. B. in Verbindung mit Stoffwechselstörungen völlig seitengleiche Linsentrübungen, die für die Art der Schädigung ebenfalls pathognomonisch sind. Die Schilderung einiger dieser experimentellen Starformen ist bezüglich der Morphologie und der auslösenden Ursache für die Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse nach Xyloseverfütterung unerläßlich und soll daher hier erfolgen.

Goldmann hat an Hand von zahlreichen Bildern die experimentelle parathyreoprive Tetaniecataract von den zuerst subcapsulär sichtbaren Trübungen bis zum ausgebildeten Schichtstar beschrieben. Eine der Tetaniecataract identische Morphologie zeigt der von Rauh eingehend untersuchte Bienenschwarmstar, der ohne operative Epithelkörperchenschädigung oder stoffwechselstörende Tierkost bei durch Inzucht fortgepflanzten Rattenstämmen entstand, so daß die Vermutung

nahe lag, daß der genannte Star durch eine Tetanie hervorgerufen sein könnte. Die Richtigkeit dieser Theorie bewiesen v. Bahr sowie Rauh und Wagner an Hand von Fütterungsversuchen im Tierexperiment, indem sie durch bestimmte Diäten, die das Calcium-Phosphor-Gleichgewicht stören, rachitisch-tetanische Zustände mit typischer Cataract erzeugten. Diese Ergebnisse weisen eindeutig auf den Zusammenhang zwischen Ernährung, Stoffwechsel und Entstehung von Linsentrübungen hin, wie weitere in der Literatur angegebene und eigene Versuchsreihen erläutern sollen. Donski fand bei der Thalliumcataract der Ratte ein typisches Initialstadium, nach Absetzen der Noxe ebenfalls einen Schichtstar, während bei fortgesetzter Thalliumapplikation ein reifer Star resultierte. Möglicherweise wird durch die Bildung von unlöslichen Salzen zwischen Thallium und Lactoflavin, durch Co-Carboxylase-Schädigung oder durch Eingreifen in den Phosphorylierungsprozeß die Linsentrübung verursacht (Prick, Muller und Smitt). Auch die von Babel an Kaninchen und Ratten bei Alloxandiabetes festgestellte Cataract beginnt als Folge des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels immer wieder subcapsulär und hat gewisse Ähnlichkeit mit der Cataracta diabetica beim Menschen und den durch galaktosereiche Diät entstandenen Linsenveränderungen. Letztere und der Milchzuckerstar der weißen Ratte (Hörmann) sind morphologisch nicht voneinander zu trennen, wie aus den Arbeiten von Bellows, Mitchell, Yudkin und Arnold, Sasaki, Ching, Tzukamoto, Tanaka, Darby und Day hervorgeht. Der Gehalt an Galaktose in der Lactose ist mit großer Wahrscheinlichkeit für die allgemeine Stoffwechselstörung und die Cataractentstehung verantwortlich; denn der Glucoseanteil des Disaccharids wirkt unter sonst physiologischen Bedingungen nicht stoffwechselschädigend. Die ersten subcapsulären Vacuolen entwickeln sich keilförmig vom Linsenäquator polwärts, liegen dann in der Rindenschicht verstreut und bilden später eine grau-weiße Trübung um den Kern — offenbar auch einen Schichtstar. Die Schilderung von Zwischenstadien fehlt, vermutlich als Folge zu großer Untersuchungsintervalle. Yudkin und Arnold beobachteten darüber hinaus nach Galaktose- und Lactosegaben als Initialveränderungen wie auch Mitchell und Dodge bei jungen Albinoratten Nuclear- und bei älteren Tieren Corticalcataracte, später reifen Star.

Eine weitere caractogene Substanz ist, wie schon erwähnt, die Xylose, ein Monosaccharid mit fünf Kohlenstoffatomen. Sie gelangt vorwiegend mit der Pflanzenkost als Polysaccharid in den tierischen Organismus. Enzyme zur Spaltung der Xylose sind bisher nicht nachgewiesen, so daß sie als Baustoff oder Stoffwechselprodukt nicht in Betracht kommt und sowohl am Glykogenaufbau als auch an der Milchsäurebildung unbeteiligt ist. Dextrose- und Pentosestoffwechsel verlaufen also unabhängig voneinander (Grafe). Die schlechte Resorption im Darm sowie die rasche und weitgehende Ausscheidung der durch Hydrolyse von xylanreichem Pflanzenmaterial gewonnenen Xylose schienen ihre Verwendung als Süßmittel für Diabetiker zu rechtfertigen. Darüber hinaus glaubte noch 1956 Quednau die Unbedenklichkeit der Xyloseapplikation an Diabetiker mit seinen Untersuchungsergebnissen beweisen zu können. Er schrieb, man habe im Tierexperiment durch Stoffwechselstörungen nach Verfütterung besonderer Diäten (Zuckerdiät, Eiweiß- oder Vitaminmangeldiät) nur bei jungen Ratten Cataracte hervorrufen können, dabei aber nicht berücksichtigt, daß bei der Ratte die

embryonale Gefäßversorgung der Linse über das fetale Leben hinaus noch regelmäßig 22, maximal 28 Tage erhalten bleibt. Durch intrakardiale Tuscheinjektion hat er die Durchgängigkeit des Gefäßes bis maximal zum 31. Lebenstage der Ratte (ein Fall) demonstriert. Quednau ist daher der Auffassung, daß nur infolge der intravitalen Gefäßversorgung der Linse durch die Arteria hyaloidea bei jungen Ratten durch experimentell erzeugte Stoffwechselstörungen Linsentrübungen auftreten und deshalb Analogieschlüsse zu bestimmten Cataractformen beim Menschen unberechtigt seien. Auch dieser Gesichtspunkt ist für die Bewertung unserer Untersuchungsergebnisse von außerordentlicher Wichtigkeit und wird besondere Beachtung finden.

Im einzelnen soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Tritt nach Verfütterung von d-Xylose regelmäßig eine charakteristische Starform auf?

2. Übt beim Auftreten einer Cataract die Xylose

a) über die Arteria hyaloidea,

b) vom Kammerwasser her

ihren schädigenden Einfluß auf die Linse aus?

3. Läßt sich die Cataractentwicklung nach Xyloseapplikation therapeutisch beeinflussen?

4. Welche pathogenetischen Rückschlüsse können aus den Untersuchungsergebnissen gezogen werden?

Tiermaterial und Versuchsbedingungen

Das für die Versuche verwandte Rattenmaterial stammte vom hiesigen Institut für Ernährungswissenschaft[1]. Es handelte sich um einen dort gezüchteten Albino-Rattenstamm (Osborne-Mendel), von dem wir jeweils nur die Jungtiere für die Experimente, nicht aber dieselben zur Weiterzucht benutzten. Es erschien zweckmäßig, die Untersuchungen an Albinoratten durchzuführen, um auch im Bereiche des Linsenäquators auftretende Trübungen durch die pigmentlose Iris erkennen zu können. Nur Tiere mit klaren Linsen erhielten vom 24. Lebenstage an bei einem Gewicht von 25—30 g Altromin R · ein handelsübliches Stallfutter für Laboratoriumstiere — und als Zugabe steigende Dosen von d-Xylose, und zwar am ersten Versuchstage 10%, am zweiten 15%, am dritten 20%, am vierten 30% und vom fünften Versuchstage ab 35% d-Xylose.

Sämtliche Untersuchungen wurden nach Pupillenerweiterung mit 1%iger Homatropinlösung an der Zeiss-Spaltlampe vorgenommen.

1. Versuchsreihe

23 Albinoratten mit klaren Linsen wurden vom 24. Lebenstage an bei einem Gewicht von 25—30 g in der oben beschriebenen Weise mit d-Xylose gefüttert.

[1] Durch die Mitarbeit des Instituts für Ernährungswissenschaft (Dr. H. J. Kinkel) war die ernährungsphysiologisch richtige Durchführung der Arbeit garantiert.

Bereits am ersten Tage nach Beginn der Xylosegaben fand sich bei drei Tieren am Linsenäquator unmittelbar unter der vorderen Linsenkapsel ein zart ausgebildeter Trübungsring von unterschiedlicher Breite aus feinsten Vacuolen, die in Linsenfaserrichtung palisadenförmig angeordnet waren. Nur bei Albinoratten ohne Irispigment sind diese unter der Regenbogenhaut in der Abbildung dunkelerscheinenden, in der Verlängerung der Schenkel des Naht-Y schmaleren Initialveränderungen sichtbar (Abb. 1).

Abb. 1. Beginnender Trübungsring von unterschiedlicher Breite unter der Iris im Bereiche des Linsenäquators (im Bilde dunkel erscheinend) ein bis drei Tage nach der ersten Xylosegabe

Am zweiten Tage nach Fütterungsbeginn bestand bei sieben von 23 Tieren ein subcapsulärer Trübungsring.

Am fünften Tage war der Trübungsring bei 17 von inzwischen nur noch 22 Ratten kräftig und gleichmäßig breit ausgeprägt (Abb. 2). Bei einzelnen Tieren ragten die feinen subcapsulären Vacuolen über den Rand der in Mydriasis befindlichen Pupille zentralwärts hinaus (Abb. 3).

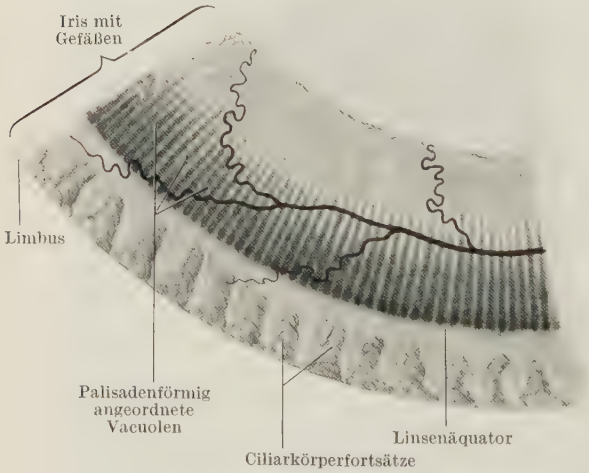


Abb. 2. Veränderungen fünf Tage nach Fütterungsbeginn (Ausschnitt)

Unter der hinteren Linsenkapsel entwickelten sich die Vacuolen dem Faserverlauf entsprechend in Richtung auf den hinteren Linsenstern. Die wegen der höheren Xylose-Dosierung unter Diarrhoen leidenden Tiere hatten ein sehr struppiges Fell.

Am neunten Tage waren vier weitere der verbliebenen 22 Versuchstiere verlorengegangen, jedoch keines mit bisher klarer Linse. Von

18 Ratten boten inzwischen 16 einen massiven, weit zentralwärts fortgeschrittenen Trübungsring. In der hinteren subcapsulären Schicht waren keilförmige Trübungsareale aus gleichmäßig großen Vacuolen entstanden, die bis dicht an den hinteren Linsenstern reichten, zwischen dessen Schenkeln nur noch schmale, klare Flächen lagen. Der Linsenfaserverlauf ließ sich unter der hinteren Kapsel wesentlich besser verfolgen als unter der vorderen.

Abb. 3. Breiter Trübungsring neun Tage nach Fütterungsbeginn

Am zwölften Tage nach Versuchsbeginn keine weiteren Verluste. Nur eine Ratte von den noch lebenden Tieren wies keinen Trübungsring auf. Bei allen übrigen Tieren war eine erhebliche Zunahme der Linsenveränderungen zu verzeichnen. Unter der vorderen Linsenkapsel blieb ein zentraler, blatt- oder herzförmiger Bezirk ungetrübt (Abb. 4).

Die hintere subcapsuläre Schicht war bis zum Linsenstern übersät von gleichmäßig großen, in Faserrichtung angeordneten Vacuolen (Abb. 5).

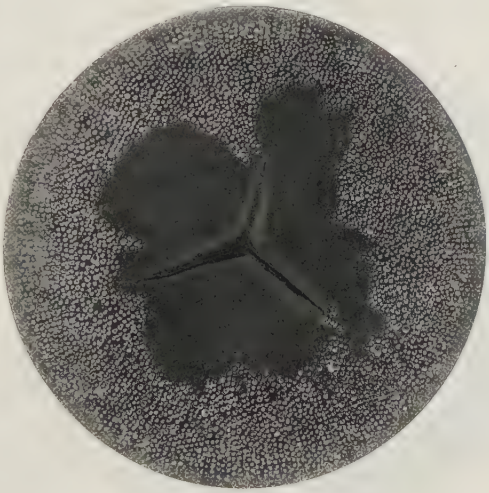


Abb. 4. Vacuolen unter der Linsenvorderkapsel vom Linsenrande (Äquator) in Faserrichtung polwärts fortschreitend. Zwölf Tage nach Fütterungsbeginn

Die am vorderen Naht-Y aufgetretenen Veränderungen sind uncharakteristisch und variieren stark.

Am 15. Tage begannen die Vacuolen vornehmlich unter der vorderen Linsenkapsel gröber zu werden und sich aufzulockern.

Am 19. Tage waren bei den einzelnen Tieren graduelle Unterschiede in Größe und Verteilung der Vacuolen zu erkennen. Im Bereich und am zentralwärtigen Rande des meist nicht mehr kompletten Trübungs-

ringes lagen zusammengeflossene grobe, aber auch kleine noch nicht zurückgebildete Vacuolen (Abb. 6).

Abb. 5. Vacuolen unter der Linsenhinterkapsel bis zum hinteren Pol reichend. Zwölf Tage nach Fütterungsbeginn

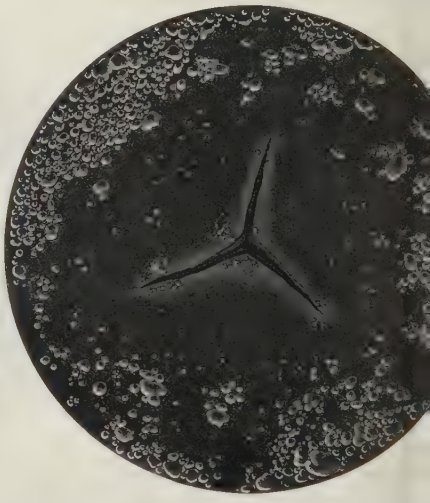


Abb. 6. Linsentrübungen unter der vorderen Linsenkapsel in der dritten Woche nach Fütterungsbeginn

Abb. 7. Vacuolenanordnung unter der Linsenhinterkapsel in der dritten Woche nach Fütterungsbeginn

lich. Die Zahl der Vacuolen nahm bis auf einige Inseln an der Vorderfläche des Schichtstares ab, statt dessen wurden zahlreiche schneeflockenartige Trübungen sichtbar.

Unter der hinteren Linsenkapsel verschwanden die Linsenveränderungen zuerst zwischen den Nahtschenkeln. Die Faserrichtung ließ sich auch zu diesem Zeitpunkt unter der hinteren Kapsel besser verfolgen als unter der vorderen (Abb. 7).

$3^1/_2$ Wochen nach Versuchsbeginn hatte sich ein Schichtstar (Cataracta zonularis) entwickelt, d. h., normale, subcapsuläre Linsenfasern deckten die Trübungszone und drängten diese von der Kapsel zentralwärts (Abb. 8),

Innerhalb einer weiteren Woche verbreiterte sich die Schicht klarer, subcapsulärer Linsenfasern deut-

Durch langsame Apposition junger, subcapsulärer, klarer Linsenfasern vollzog sich bei sämtlichen Tieren eine zentralwärts gerichtete Progredienz des Schichtstares.

Eine Woche später zeigten sich vorwiegend schneeflockenartige Trübungen auf der Vorder- und Hinterfläche der Cataracta zonularis, die Vacuolen sind deutlich weniger geworden.

Nach weiteren vier bis sechs Wochen war lediglich der Linsenfaserverlauf im Bereiche der vorderen und hinteren Schichtstarfläche zu erkennen, darüber hinaus vereinzelt schneeflokkenartige Trübungen (Abbildung 9).

Einen Monat später bestand als Rest des abgelaufenen Trübungsprozesses im durchfallenden Licht eine kreisförmige Trübungslinie, nämlich die periphere Grenze der Cataracta zonularis.

Die Abb. 10 und 11 zeigen ein frühestens fünf Wochen, aber auch noch fünf Monate nach Versuchsbeginn, allerdings nicht regelmäßig beobachtetes Zustandsbild. Wie aus den bisherigen Darstellungen hervorgeht, entsteht etwa drei bis vier Wochen nach der ersten Xyloseapplikation ein beginnender Schichtstar. Die Ernährung der Versuchstiere wurde über diesen Zeitpunkt hinaus kontinuierlich fortgesetzt, und zwar mit Altromin-Grundkost und einer Zulage von 35% Xylose. Zu

Abb. 8. Beginnender Schichtstar (Cataracta zonularis) in der vierten Woche nach Fütterungsbeginn. Der Schichtstar ist gedeckt von einer schmalen Zone klarer Linsenfasern. Auf der Vorderfläche des Schichtstares teilweise zusammengeflossene Vacuolen

Abb. 9. Vorwiegend schneeflockenartige Trübungen auf der Schichtstarvorderfläche und einzelne Vacuolen etwa drei Monate nach Fütterungsbeginn

völlig verschiedenen Terminen fand sich selbst bei Ratten des gleichen Wurfes ein zweiter subcapsulär gelegener Trübungsring aus palisadenförmig angeordneten feinsten Vacuolen, wie er auf Abb. 1 dargestellt ist (Abb. 10), etwas später aus groben Vacuolen (Abbildung 11).

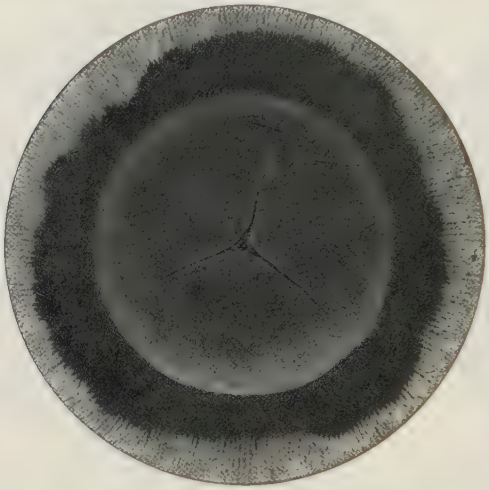


Abb. 10. Zarter Schichtstar und zweiter Trübungsring aus feinen Vacuolen nach sechsmonatiger ununterbrochener Xylosefütterung

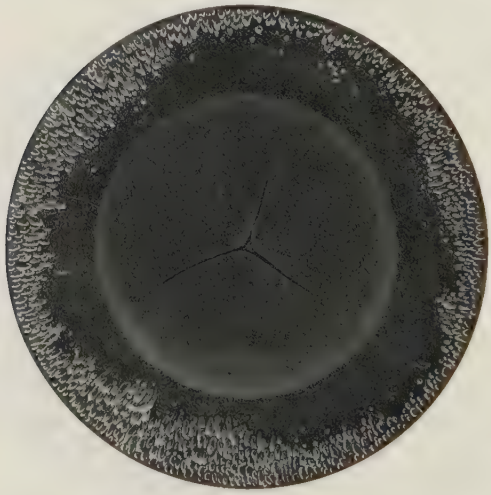


Abb. 11. Zarter Schichtstar und zweiter Trübungsring aus groben Vacuolen nach $6^1/_2$-monatiger ununterbrochener Xylosefütterung

Der zweite Trübungsring blieb auf eine schmale, nach einiger Zeit ebenfalls von klaren Linsenfasern gedeckte Zone in Äquatornähe beschränkt.

An der Spaltlampe sichtbare Hornhautveränderungen wurden durch das schädigende Beifutter nicht hervorgerufen.

Die Bestimmung des Blutzuckers nach Crecelius-Seifert im Anschluß an die Applikation von 35% Xylose ergab Werte zwischen 140 und 160 mg-% im Gegensatz zu 80 bis 100 mg-% bei normal gefütterten Kontrolltieren.

2. Versuchsreihe

Drei trächtige Ratten erhielten neben der Altromin-Grundkost Xylosezulagen in steigender Konzentration. Linsentrübungen waren bei allen geworfenen zehn Jungtieren kurz nach der Geburt ophthalmoskopisch nicht vorhanden.

3. Versuchsreihe

Drei Muttertiere mit insgesamt zehn lebenden jungen Ratten erhielten vom Tage der Lactation an bis zur Entwöhnung neben der Grund-

kost Xylose. Bei allen Untersuchungen, die letzte fand am 21. Lebenstage statt (Absetzen der Beikost), konnten keine Linsenveränderungen der Jungen an der Spaltlampe festgestellt werden.

4. Versuchsreihe

Von 15 Tieren wurden sieben Tiere mit Altromin-Grundkost, acht weitere Ratten zusätzlich mit steigenden Dosen Xylose gefüttert. Nach Manifestwerden der typischen Cataract waren bei der Flammenphotometrie des Kalium-, Natrium- und Calciumgehaltes im Blutserum der Kaliumspiegel in der Gruppe mit Xylosebeifutter gering erhöht, die Natrium- und Calciummengen in der Xylose- und in der Kontrollgruppe gleich.

5. Versuchsreihe

Elf 35 Tage alte Ratten wurden nach dem oben angegebenen Plan mit Altromin und Xylose ernährt. Die ersten Vacuolen entwickelten sich, abgesehen von einem Versuchsobjekt mit klarer Linse, nicht so prompt, aber in der gleichen Art wie bei den jüngeren Tieren. Erstaunlicherweise entstanden bei einzelnen Ratten, deren Arteria hyaloidea zu Beginn der Xylosegaben bereits völlig zurückgebildet war, die typischen Veränderungen in den Linsen früher als bei anderen Tieren derselben Versuchsreihe mit obliterierter, jedoch noch deutlich erkennbarer Glaskörperarterie.

6. Versuchsreihe

Vierzehn 24 Tage alte Ratten erhielten neben Altromin und Xylose täglich zunächst 1, nach Gewichtszunahme $1^1/_2$ und später 2 E Alt-Insulin. Nach Depot-Insulin-Injektionen gingen die Tiere unter Krampferscheinungen, wahrscheinlich infolge eines hypoglykämischen Schocks, zugrunde. Meist trat erst zwischen dem vierten und sechsten Tage nach der ersten Xyloseapplikation ein zarter Trübungsring aus palisadenförmig angeordneten Vacuolen auf, der jedoch ophthalmoskopisch bei fortgesetzter Insulintherapie in einzelnen Fällen wieder völlig verschwand, um nach einigen Tagen erneut sichtbar zu werden. Der Vacuolenring zeigte nur eine geringe Breite, wie in den Abb. 10 und 11. Die hintere subcapsuläre Schicht blieb weitgehend klar. Etwa in der dritten Woche nach der ersten Xylosegabe lockerten sich die Vacuolen auf und wurden gröber. In der vierten Woche bildete sich am Äquator eine Schicht klarer Linsenfasern, die der schmalen Trübungszone auflag. Im Gegensatz zu den bisher geschilderten Versuchsreihen war unter der Insulinbehandlung nur ein sehr zarter, gegenüber den Abbildungen transparenterer Schichtstar, der keine Vacuolen und keine

schneeflockenartigen Trübungen an der Vorderfläche aufwies, zu erkennen. Zusätzliche Glucoseapplikation in langsam ansteigender Dosierung, mit 5% beginnend, hatte keinen weiteren Einfluß auf die Morphologie der Linsentrübungen.

7. Versuchsreihe

Aus 15 Augen von normal ernährten Ratten wurde durch Punktion 0,25 ml Kammerwasser gewonnen und nach W. Mejbaum zur Bestimmung kleiner Pentosemengen mit konzentrierter Salzsäure, $FeCl_3$-Lösung und Orcin vermischt. Die Untersuchung am Pulfrich-Photometer mit dem Filter S 61 ergab einen Extinktionswert von 0,434, der bedingt ist durch die Kammerwasserbestandteile, die die Reaktion störend beeinflussen, wie z. B. Glucose und Nitrate.

Die Extinktion des ebenso behandelten Kammerwassers von 15 Ratten, die mit Xylose als Beigabe zur normalen Tierkost gefüttert worden waren, betrug 0,61. Die deutliche Differenz zwischen beiden Photometerergebnissen (0,18) darf auf den Pentoseanteil im Kammerwasser[1] zurückgeführt werden. Allein der quantitative Nachweis von Pentosen im Kammerwasser genügt für die folgenden pathogenetischen Überlegungen.

Histologie

Im folgenden soll die Richtigkeit des ophthalmoskopisch erhobenen Initialbefundes histologisch dargestellt werden.

Um die Einbettungsmethode herauszufinden, die Schnitte ohne wesentliche artifizielle Veränderungen der Rindenschicht liefert, auf die es im wesentlichen ankommt, habe ich sowohl unterschiedliche Fixierungen als auch Einbettungen ausprobiert. Am besten bewährte sich eine dreistündige Fixierung des eröffneten Bulbus in 3%iger Formalinlösung. Anschließend erfolgte kurzfristiges Härten der Präparate in Alkohol steigender Konzentrationen, Einbettung in Paraffin-Celloidin und Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Die Linsen wurden vom Äquator her geschnitten, da gerade in diesem Gebiet die ersten Veränderungen mit dem Hornhautmikroskop sichtbar sind. Im Zentrum der Linsen fanden sich die bekannten Schnittunregelmäßigkeiten infolge der größeren Härte des Linsenkerns.

Auf Abb. 12 beginnt dicht unter dem normalen Epithel eine schmale Zone von gequollenen Linsenfasern und Bläschenzellen, den Vorstufen der Vacuolen; in Äquatornähe sind bereits große Vacuolen erkennbar.

Auf Abb. 13 liegen die größten, teilweise zusammengeflossenen Vacuolen am Äquator, polwärts nimmt die Vacuolengröße ab. Die chromatinreichen Kerne sind unregelmäßig in den Vacuolenzwischenwänden verteilt und bilden keinen Kernbogen mehr. In den vom Linsenepithel ausgehenden Linsenfasern ist eine zarte Granulierung eine längere Strecke zu verfolgen.

[1] Nach einer Testlösung etwa 30 mg-%.

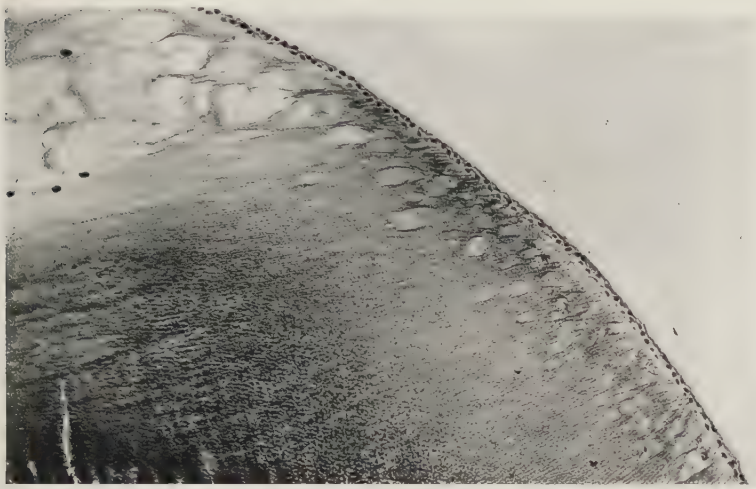


Abb. 12. Mikrophoto einer Rattenlinse nach viertägiger Xyloseverfütterung. Unter der Vorder- und Hinterkapsel gequollene Linsenfasern und Bläschenzellen. Am Äquator grobe Vacuolen (106fache Vergrößerung)

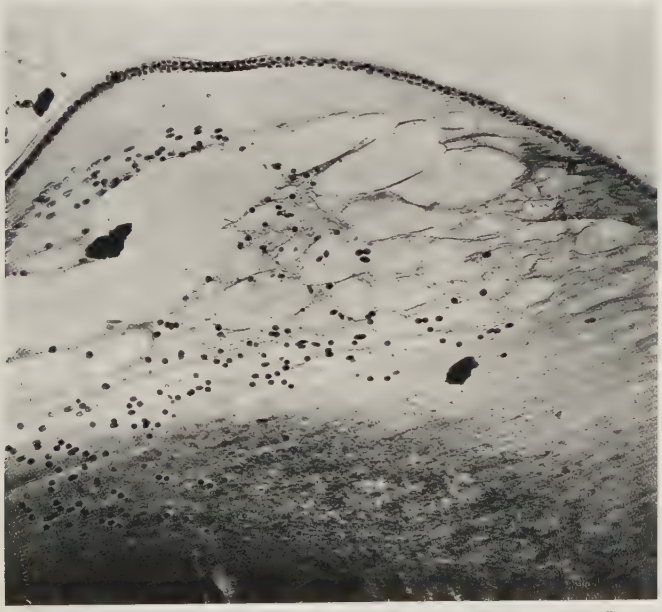


Abb. 13. Subcapsuläre Vacuolen acht Tage nach Fütterungsbeginn im Äquatorbereich (106fache Vergrößerung)

Zwischen den Linsenfasern besteht nur noch an einzelnen Stellen Kittsubstanz. Im Bereiche des Linsenkernes sind in den vorliegenden Präparaten keine pathologischen Veränderungen nachzuweisen.

Während aus dem Spaltlampenbild nicht zu erkennen war, ob sich die Vacuolen innerhalb der Linsenfasern oder außerhalb von ihnen entwickeln, demonstriert das histologische Präparat einwandfrei, daß die Vacuolen in den Fasern nach einem im Anfang sichtbaren Quellungsvorgang auftreten.

30 weitere Albinoratten wurden, wie in der ersten Versuchsreihe, mit d-Xylose gefüttert und zeigten ohne Ausnahme die in den Abbildungen dargestellten Linsentrübungen.

Ergebnisse und Diskussion

Ähnlich wie bei den in der Einleitung erwähnten tierexperimentellen Starformen ist auch die Entwicklung der Linsentrübungen nach Xylosefütterung vom initialen Trübungsring aus palisadenförmig angeordneten Vacuolen bis zum ausgeprägten Schichtstar sehr charakteristisch und völlig gleich, selbst bei Ratten, die in unterschiedlichem Lebensalter in den Versuch genommen wurden. Wir halten daher die Bezeichnung „Xylose-Cataract" für berechtigt.

Im Gegensatz zu Booth, Wilson und de Eds, Darby und Day, die ihre Experimente ebenfalls an Ratten durchführten und 20—35% Xylose applizierten, fanden wir keine totale Linsentrübung, nicht einmal dann, wenn die Tiere länger als sechs Monate die Pentose in einer Konzentration von 35% als Futterbeigabe erhielten. Auch das Auftreten eines zweiten Trübungsringes hatte niemals eine Cataracta matura zur Folge. Differenzen bestanden nur bezüglich des Zeitpunktes, zu dem sich die ersten Linsenveränderungen, beispielsweise bei 24 und 35 Tage alten Ratten, manifestierten. So waren bei 24 Tage alten Tieren schon 24 Std nach der ersten Xylosegabe palisadenförmig angeordnete Vacuolen im Linsenäquatorbereich zu beobachten, bei 35 Tage alten jedoch erst nach Ablauf einer Woche. Außerdem litten die jüngeren Ratten unmittelbar nach Beginn der Xylosefütterung unter Diarrhoen und besaßen ein sehr struppiges Fell, während ältere Tiere nicht in dieser Weise auf das schädigende Agens reagierten. Unseres Erachtens läßt sich das spätere Sichtbarwerden des pathologischen Linsenbefundes und das Fehlen der genannten Begleiterscheinungen der Stoffwechselstörung nur mit der größeren Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere mit fortschreitendem Alter erklären. Diese Feststellung stimmt mit den Angaben von Babel und Donski überein, daß nämlich Alloxandiabetes und infolgedessen eine Cataract wie auch ein Thalliumstar bei älteren Ratten schwerer zu erzielen ist als bei jüngeren.

Erwähnenswert sind an dieser Stelle noch unveröffentlichte Untersuchungsergebnisse des Gießener Veterinär-Physiologischen Instituts, daß nämlich junge Ratten auf Vitamin A-Mangeldiät mit einer Keratomalacie reagieren, alte, ebenso ernährte Tiere dagegen nicht, entweder

als Folge größerer Widerstandsfähigkeit Mangelernährung gegenüber, oder aber ausreichender Vitamin A-Vorräte in der Leber.

Im Rahmen dieser Betrachtungen erscheint es uns wichtig, auf die Meinung von Quednau über die Bedeutung der Arteria hyaloidea für die Entstehung der Linsentrübungen nach Applikation von stoffwechselschädigendem Beifutter einzugehen.

Wir haben, wie beschrieben, einen Teil unserer Fütterungsversuche mit d-Xylose erst am 35. Lebenstage der Ratten begonnen, also zu einem Zeitpunkt, zu dem nach Mitteilungen von Brückner sowie Quednau die Arteria hyaloidea sicher obliteriert, vorwiegend sogar nicht mehr erkennbar ist. Mit nur einer Ausnahme zeigten sich trotzdem, allerdings wesentlich verzögert jüngeren Tieren gegenüber, für die Xylose typische Linsenveränderungen.

Bakker und Bellows konnten bei Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 58 g, welches etwa einem Alter von fünf bis sechs Wochen entspricht, drei bis vier Tage nach Galaktosegaben die ersten Vacuolen beobachten, die in Art und Ausdehnung den Befunden von Sasaki sehr ähnelten. Letzterer erzeugte sogar bei acht Wochen alten Ratten charakteristische Linsentrübungen. Sämtliche Tiere zwischen fünf bis acht Wochen erhielten also die erste stoffwechselschädigende Futterbeigabe nach sicherer Obliteration der Arteria hyaloidea.

Außerdem führte die Zulage von Galaktose zur Grundkost bei Albinokaninchen, die nach Modes keinen Arteria hyaloidea-Rest intravital aufweisen, zu pathognomonischen Cataracten (Yudkin, Arnold, Sasaki, Ching, Tzukamoto).

Obwohl also bei den zuletzt genannten Tierexperimenten entweder die Arteria hyaloidea sicher obliteriert (Ratten in einem Alter von 35 Tagen) oder aber überhaupt nicht vorhanden war (Kaninchen), entwickelte sich dennoch regelmäßig die typische Starform.

Folgende Kohlenhydrate, nämlich l-Arabinose, d-Galaktose und d-Xylose, besitzen neben ihrer cataractogenen Eigenschaft 1. eine gleiche sterische Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 1, 2 und 3

l-Arabinose	d-Galaktose	d-Xylose
=O	=O	=O
C—H	C—H	C—H
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
HO—C—H	HO—C—H	HO—C—H
HO—C—H	HO—C—H	H—C—OH
CH_2OH	H—C—OH	CH_2OH
	CH_2OH	

und lösen 2. nach ihrer Verfütterung an Ratten und Kaninchen eine konstante Hyperglykämie aus, besser gesagt eine Arabinosämie, eine Galaktosämie und eine Xylosämie.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Laboratoriumstieren sind in der uns zugängigen Literatur keine Angaben über Linsenveränderungen beim Meerschweinchen in Verbindung mit einer Kohlenhydratstoffwechselstörung auffindbar. Mehrfach publiziert ist die Tatsache, daß beim Meerschweinchen nach Alloxaninjektion kein Diabetes durch eine B-Zellenschädigung im Pankreas entsteht. Unsererseits

war daher die Frage ätiologisch von Interesse, ob bei anderen Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen — z. B. durch Xyloseapplikation beim Meerschweinchen-Linsentrübungen hervorzurufen sind und ob gleichzeitig ähnlich erhöhte Blutzuckerwerte zustande kommen wie bei Ratten und Kaninchen.

Wir fütterten 24 Meerschweinchen neben Altromin mit d-Xylose und untersuchten in kurzen Abständen die Linsen an der Spaltlampe. Nur bei einem Tier trat eine typische Xylose-Cataract auf, alle übrigen zeigten klare Linsen und keinen ausgeprägten Blutzuckeranstieg nach den Pentosegaben. Bedauerlicherweise konnte von dem einzigen Meerschweinchen mit der pathognomonischen Linsentrübung keine Blutzuckerbestimmung vorgenommen werden. Während wir bei Ratten Normal-Blutzuckerwerte zwischen 80 und 100 mg-%, nach Xylosezulagen zwischen 140 und 160 mg-% ermittelten, schwankten sie beim Meerschweinchen individuell erheblich, und zwar zwischen 90 und 176 mg-% unter Normalkost, nach Xyloseverfütterung zwischen 108 und 238 mg-%. Meerschweinchen weichen also schon unter physiologischen Lebensbedingungen im Hinblick auf ihren Kohlenhydratstoffwechsel wesentlich vom Verhalten der anderen Laboratoriumstiere ab. Nach Xylose-Beikost, die den Kohlenhydratstoffwechsel beeinträchtigt, wie auch nach Gaben von Alloxan oder Dithizon ist nur eine unbedeutende Blutzuckersteigerung zu verzeichnen, die nicht ausreicht, um eine diabetische Stoffwechsellage mit den bei Ratten typischen Symptomen einschließlich der Linsenveränderungen manifest werden zu lassen. Die Beobachtungen am Meerschweinchen sprechen im Vergleich zu Ratte und Kaninchen für einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Cataractentwicklung, wie er schon von Patterson, Bellows und Shoch angenommen wurde. Die Richtigkeit dieser Vermutung glaubt Patterson durch einige Versuche veranschaulichen zu können.

Er fütterte Ratten mit Galaktose und stellte kurze Zeit danach Galaktosämie, Galaktosurie, gesteigerte Wasseraufnahme, Polyurie, dem Galaktosegehalt der Nahrung parallel laufend, außerdem Linsentrübungen, und zwar irreversibel und intensiv bei stark erhöhtem Blutzucker, reversibel bzw. zart bei weniger ausgeprägter Galaktosämie fest. Durch Applikation von Phlorrhizin, welches im Organismus die Nierenschwelle für Zucker herabsetzt oder die Rückresorption von Kohlenhydraten stört, konnte er entsprechend dem verminderten Blutzuckerspiegel die Cataractentstehung verzögern.

In einer anderen Versuchsreihe unterband er einseitig die Arteria carotis und fand Linsentrübungen nach Galaktosegaben auf der Seite der Unterbindung erst wesentlich später.

Wir glauben auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse, wie auch Patterson, daß nur die Versuchstiere, die die Verfütterung einer Kohlenhydratstoffwechselnoxe mit einer signifikanten Hyperglykämie beantworten, auch Linsenveränderungen aufweisen, wobei berücksichtigt werden muß, daß ältere Tiere schädigenden Ernährungseinflüssen gegenüber widerstandsfähiger sind als junge. Demgegenüber spielt nach unserer Auffassung die bei der Ratte intravital vorhandene Arteria hyaloidea für das Auftreten der Cataract in Verbindung mit einer allgemeinen Störung des Kohlenhydratstoffwechsels keine Rolle.

Von gewisser Bedeutung für den lokalen Entstehungsmechanismus der Linsentrübungen könnte die Diffusion der Xylose ins Kammerwasser sein. Wir haben daher versucht, qualitativ die zu erwartenden sehr kleinen Pentosemengen mit der von Mejbaum publizierten, photo-

metrischen Methode nachzuweisen. In Anbetracht der in den Tierexperimenten identischen Linsenbefunde und der nur in geringen Grenzen schwankenden Blutzuckerwerte, sowohl unter Normalkost als auch nach Xylosegaben, halten wir individuelle Unterschiede bezüglich des Gehaltes an Kohlenhydraten im Kammerwasser als Fehlerquelle für unwahrscheinlich. Es erschien uns daher erlaubt, wegen des außerordentlich geringen Inhaltes der Vorderkammer aus 15 Rattenaugen entnommenes Kammerwasser zu einer Analyse zu verwenden. Die nach Zusatz von Orcin ermittelte Extinktion im Anschluß an Xyloseapplikation lag um 28% höher als die Gesamtextinktion bei normal ernährten Ratten. Aus diesem Resultat ist zwar kein Rückschluß zu ziehen auf das Verhältnis von Glucose zu Xylose im Kammerwasser, jedoch auf Grund der Photometerwerte erwiesen, daß Xylose die Blutkammerwasserschranke passiert und in die Vorderkammer gelangt.

Folgende Untersuchungsergebnisse von Wennig sind an dieser Stelle erwähnenswert.

Er verabfolgte einem Stoffwechselgesunden mit einem Blutzucker von 100 mg-% nüchtern 16 E Insulin. Nach 1 Std war ein typischer hypoglykämischer Schock bei 80 mg-% Blutzucker zu verzeichnen. Am nächsten Tage erhielt die Versuchsperson unter gleichen Ausgangsbedingungen 100 g Xylose oral, $1^1/_2$ Std später 16 E Insulin. Diesmal trat 3 Std nach Versuchsbeginn bei einer Hyperglykämie von 190 mg-% unter denselben Symptomen wieder ein hypoglykämischer Schock auf. Der von 80 auf 190 mg-% erhöhte Blutzuckerspiegel ist also zweifellos auf die ins Blut übergetretene Xylose zurückzuführen.

Der Blutzuckeranstieg bei unseren Tierexperimenten beruht mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf einer echten Xylosämie und in Abhängigkeit davon die Steigerung der Extinktion bei der Kammerwasseranalyse auf einem meßbaren Gehalt an Xylose.

Darüber hinaus muß aus therapeutischen Gründen dem Einfluß der Insulininjektion allein auf den Glucose-, nicht aber auf den Pentosespiegel im Blut Beachtung geschenkt werden.

Von F. P. Fischer wird, wie oben erwähnt, für die Entwicklung von Linsentrübungen ein lokal gestörter Kohlenhydratstoffwechsel verantwortlich gemacht. Diese Ansicht stützen Nordmann, Mandel und Achard experimentell, indem sie durch Hemmstoffe, wie Glycerinaldehyd, Monojodessigsäure, Natriumfluorid u. a., den Kohlenhydratstoffwechsel der Linse blockierten und damit Cataracte erzeugten. Auch die Xylose vermindert nach in vitro-Untersuchungen an Kälberlinsen von van Heyningen den Zuckerstoffwechsel der Linse, da sie das Eindringen von Glucose in die Linse zu beeinträchtigen vermag. Der Mangel an Glucose, die den Hauptenergiebedarf der Linse deckt, verursacht regelmäßig Linsentrübungen (Farkas und Patterson), die vorwiegend unter der Linsenkapsel beginnen, dort wo die größte Stoffwechselaktivität stattfindet (Ely, v. Stackelberg) und daher Epithel

und neuangelegte Linsenfasern am empfindlichsten sind (Bellows und Shoch). Versuche von Wachtl und Kinsey an Kaninchenlinsen haben beispielsweise in vitro gezeigt, daß Galaktose, Xylose und Fructose nicht in der Lage sind, die Mitoseaktivität des Linsenepithels aufrechtzuerhalten, während sie wenigstens in reduziertem Maße bestehen bleibt, wenn der Nährlösung außer Galaktose, Xylose und Fructose auch Glucose zugesetzt wird. In Anbetracht der Tatsache, daß Kaninchenlinsen nach Zugabe von Insulin zu einer Nährlösung erheblich mehr Glucose aufnahmen als vorher (Flaschenträger und Lehnartz), haben wir zur Beseitigung der durch Xylose hervorgerufenen Störung der Permeabilität und Glucoseaufnahme Alt-Insulin subcutan, vom Tage des ersten schädigenden Beifutters an, injiziert. Da Insulin nach den Wennigschen Experimenten nicht die Xylose im Blut, sondern nur die Glucose (hypoglykämischer Schock) vermindert, erschien es uns aussichtsreich, durch Injektionen von Inselhormon mit verbessertem Glucoseangebot für die Linse günstigere Resorptionsverhältnisse zu schaffen und darüber hinaus mit gesteigerter Glucoseaufnahme deren Verwertung dem physiologischen Zustande näher zu bringen.

Die auf Erkenntnissen von in vitro-Versuchen basierenden Überlegungen erwiesen sich insofern in vivo als richtig, da bei allen mit Xylose und Insulin behandelten Tieren die ersten Linsentrübungen wesentlich später auftraten als bei Ratten ohne zusätzliche Insulingaben, und zwar immer erst dann, wenn eine Xylosekonzentration von 30% im Futter erreicht war. Offenbar genügt bis zu diesem Zeitpunkt die durch Insulin verbesserte Glucoseverwertung, um einen normalen Kohlenhydratstoffwechsel der Linse zu gewährleisten, bei einer Konzentration von 30–35% Xylose jedoch zunächst nicht mehr. Während ohne Insulin nach Xylosegaben die Linsentrübungen kontinuierlich fortschritten, sistierte bei den insulinbehandelten Ratten bereits nach wenigen Tagen die Progredienz der Trübungen wohl als Folge einer wieder ausreichenden Glucoseaufnahme, die vorübergehend durch die hohe Xylosekonzentration im Kammerwasser gestört war. Die Vacuolen blieben auf die Äquatorialzone sowohl unter der Vorder- als auch unter der Hinterkapsel beschränkt, also auf den Bereich, der nach Pau am empfindlichsten trophischen Störungen gegenüber ist, und dehnten sich nicht über den gesamten Faserverlauf einer bestimmten Linsenschicht aus wie bei Tieren ohne Insulintherapie. Der absolut regelmäßige Einfluß der Insulin-Injektionen auf die Cataractentstehung zeigt, daß die therapeutische Maßnahme in den die Linsentrübungen auslösenden Mechanismus eingreift. Durch zusätzliche Glucoseapplikation an die mit Xylose und Insulin behandelten Tiere konnten die Linsentrübungen nicht vollständig verhindert werden, vermutlich infolge der vorübergehend ungünstigen Verhältnisse zwischen Glucose und Xylose im Kammerwasser.

Es war jedoch aus Gründen der Verträglichkeit nicht möglich, der Rattenkost mehr als 10% Glucose außer der Xylose beizufügen.

Durch die experimentellen Untersuchungen an Albinoratten können wir die in vitro von den genannten Autoren gefundenen Ergebnisse weitgehend bestätigen und darüber hinaus pathogenetische Schlüsse bezüglich der Xylose Cataract ziehen. Die im Zusammenhang mit einer Xylosämie im Kammerwasser mit der photometrischen Methode nach Mejbaum nachgewiesene Pentose blockiert nach unserer Meinung während der akut einsetzenden, allgemeinen Stoffwechselstörung die Permeabilität der Linse für Glucose und damit den Kohlenhydratstoffwechsel im Epithel und den äußeren Linsenfaserschichten, so daß nur die Entwicklung der zu diesem Zeitpunkt angelegten jungen Linsenfasern beeinträchtigt wird. Offenbar besitzt das germinativ wirksame Linsenepithel, abgesehen von den Linsen mit zweitem Trübungsring, trotz weiterer Xyloseapplikation nach einer passageren Schädigung ohne histologisch faßbare Veränderungen, wie es auch in den von uns durchgemusterten Schnitten nicht der Fall war, eine genügende Anpassungsfähigkeit oder Widerstandsfähigkeit der Stoffwechselstörung gegenüber, so daß weitere neu angelegte Linsenfasern klar bleiben. Es resultieren auf eine Faserschicht beschränkte Trübungen, die im Laufe des Linsenwachstums durch Apposition klarer subcapsulärer Fasern kernwärts gedrängt werden und zum typischen Bilde des Schichtstares (Cataracta zonularis) führen. Hierbei handelt es sich um eine im Tierexperiment für allgemeine Stoffwechselstörungen typische und in der Einleitung bei Tetanie, bei Vergiftungen durch Thallium und nach Verfütterung von Galaktose und Lactose schon beschriebene Starform.

Ätiologie und Pathogenese der angeborenen und kindlichen Cataracta zonularis in der Humanmedizin sind von v. Bahr mit einer während des Fetallebens oder im Kleinkindalter durchgemachten Tetanie in Verbindung gebracht worden, ausschließlich der einwandfrei hereditären Schichtstare. Die immer wieder im Tierexperiment als Symptom einer allgemeinen Stoffwechselstörung beobachtete Cataracta zonularis läßt jedoch vermuten, daß die genannte Starform auch beim Menschen als Ausdruck einer abgelaufenen Stoffwechselstörung überhaupt anzusehen ist.

Rauh gelang es 1936/37, Linsentrübungen bei der experimentellen parathyreopriven Tetanie der Ratte auf dem Wege über den Stoffwechsel mit AT_{10} zu beeinflussen und in bestimmten Entwicklungsstadien sogar zur Rückbildung zu bringen. Damit wurde erstmalig experimentell bewiesen, daß für eine bestimmte Cataractform eine medikamentöse Therapie möglich ist.

Die Wiederherstellung normaler Stoffwechselvorgänge, wie sie Bietti im Tierversuch bei rachitisch-tetanischen Zuständen durch Applikation von Vigantol erreichte oder wie sie beim Alloxandiabetes mit Hilfe von

Insulin-Injektionen zu erreichen ist, verhindert gleichzeitig symptomatische Linsentrübungen.

Es wird daher unsere Aufgabe sein, neben dem Kohlenhydratstoffwechsel der Linse, der nach der z. Z. vorherrschenden wissenschaftlichen Meinung für deren Homogenität und Durchsichtigkeit verantwortlich zu sein scheint, allgemeine Stoffwechselstörungen ätiologisch zu berücksichtigen, um eventuell schon auf konservativem Wege die Entwicklung von Linsentrübungen zu beeinflussen.

Über den rein ophthalmologischen Rahmen der vorliegenden Untersuchungen hinaus glauben wir einen Beitrag für die Bewertung der Xylose vom ernährungsphysiologischen Standpunkte aus geliefert zu haben. Nach in der Literatur mitgeteilten Tierexperimenten und eigenen Versuchsreihen besitzt die bei der Ratte intravital vorhandene Arteria hyaloidea für die Entstehung von Linsentrübungen nach Verfütterung von besonderen Diäten (Zuckerdiät, Eiweiß- oder Vitaminmangeldiät) keine Bedeutung, zumal die Applikation von bestimmten Kohlenhydraten nicht nur bei Ratten, sondern auch bei Kaninchen zu pathognomonischen Starformen führt, so daß ernährungsphysiologische Rückschlüsse auf die Humanmedizin durchaus gerechtfertigt sind.

Zusammenfassung

An Albinoratten wurde die Morphologie der Xylose-Cataract beschrieben.

Die in der Einleitung gestellten Fragen werden wie folgt beantwortet:

Die Arteria hyaloidea besitzt keine wesentliche Bedeutung für die Entstehung der Linsentrübungen nach Verfütterung von Xylose.

Die im Kammerwasser der Ratte mit der photometrischen Methode von Mejbaum nachgewiesene Xylose scheint den Kohlenhydratstoffwechsel der Linse zu blockieren und dadurch cataractogen zu wirken.

Die Starentwicklung ist durch Applikation von Insulin regelmäßig zu beeinflussen.

Das Fehlen von Linsentrübungen nach Verfütterung einer cataractogenen Substanz von einem bestimmten Lebensalter der Tiere an wird auf die gesteigerte Widerstandsfähigkeit Stoffwechselnoxen gegenüber zurückgeführt.

Abschließend wurde auf die Bedeutung der Xylose vom ernährungsphysiologischen Standpunkt aus hingewiesen.

Literatur

Babel, J.: Die durch Alloxan hervorgerufene Diabeteskatarakt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **153**, 520—552 (1953).

Bahr, G. v.: Studies on the aetiology and pathogenesis of cataracta zonularis. Copenhagen: Levin & Munksgaard 1936.

— Experimentelle Untersuchungen über den Schichtstar und seinen Zusammenhang mit Rachitis und Tetanie. Acta ophthal. (Kbh.) **14**, 205—220 (1936).

Bakker, A.: Zur Pathogenese der Galaktosekatarakt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **140**, 531—542 (1939).
Becker, O.: Pathologie und Therapie des Linsensystems. In Graefe-Saemisch, Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 1. Aufl. 1877.
Bellows, J. G.: Biochemistry of the lens. Arch. Ophthal. (Chicago) **16**, 762—769 (1936).
—, and D. E. Shoch: Alloxan diabetes and the lens. Amer. J. Ophthal. **33**, 1555—1564 (1950).
Bietti, G.: Über eine rein tetanische Ernährungscataract. Klin. Mbl. Augenheilk. **105**, 299—312 (1940).
Booth, A. N., R. H. Wilson and F. de Eds: Effects of prolonged ingestion of Xylose on rats. J. Nutr. **48**, 347—355 (1953).
Brückner, R.: Spaltlampenmikroskopie und Ophthalmoskopie am Auge von Ratte und Maus. Docum. ophthal. ('s-Grav.) **5/6**, 452—554 (1951).
Ching, C. D.: Studien über die experimentelle Galaktosekatarakt. Acta. Soc. ophthal. jap. **45**, 367—378, dtsch. Zus.fass. 30—31 (1941).
Darby, W. J., and P. L. Day: Xylose as a cataractogenic agent. Proc. Soc. exp. biol. (N.Y.) **41**, 507—508 (1939).
— — Blood sugar levels in rats receiving the cataractogenic sugars Galactose and Xylose. J. biol. Chem. **133**, 503—509 (1940).
Day, P. L.: Blood sugar in rats rendered cataractous by dietary procedures. J. Nutr. **12**, 395—404 (1936).
Deutschmann, R.: Untersuchungen zur Pathogenese der Cataract. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **23**, 112—148 (1877) .
Donski, J.: Experimentelle Thalliumkatarakt bei Ratten. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **128**, 294—311 (1932).
Elschnig, A.: Zur Morphologie der Cataracta senilis. Klin. Mbl. Augenheilk. **49**, I, 38—43 (1911).
Ely, L. O.: Metabolism of the crystalline lens. Amer. J. Ophthal. **32**, 220—224 (1948).
Farkas, T., and J. W. Patterson: Insulin and the lens. Amer. J. Ophthal. **44**, 341—346 (1957).
Fischer, F. P.: Über Linsenstoffwechsel und Kataraktentstehung. Ophthalmologica (Basel) **114**, 1—9 (1947).
Flaschenträger, B., u. E. Lehnartz: Handbuch der physiologischen Chemie, Bd. II/2a, S. 881—908. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
Gifford, S. R., and J. Bellows: Histologic changes in the lens produced by Galaktose. Arch. Ophthal. (Chicago) **21**, 346—358 (1939).
Goldmann, H.: Experimentelle Tetaniekatarakt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **122**, 146—197 (1929).
— Experimentelle Supranukleärkatarakt und Kernsklerose. Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 433—438 (1929).
Grafe, E.: Über das Schicksal der Pentosen im gesunden und diabetischen Organismus. Klin. Wschr. **11**, 1742—1744 (1932).
Hess, C. v.: Beiträge zur Frage der Entstehungsweise des Altersstares. Arch. Augenheilk. **83**, 41—61 (1918).
Heyningen, Ruth van: Metabolism of Xylose by the lens. Biochem. J. **69**, 481—491 (1958).
Hörmann, E.: Über die Pathogenese des Milchzuckerstars der weißen Ratte. Albrecht v. Grafes Arch. Ophthal. **154**, 561—573 (1954).
Jess, A.: Zur Chemie der Cataracta senilis. Arch. Augenheilk. **71**, 259—266 (1912).
Lang, K.: Der intermediäre Stoffwechsel. Lehrbuch der Physiologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.

Maske, H., u. K. Weinges: Untersuchungen über das Verhalten der Meerschweinchen gegenüber verschiedenen diabetogenen Noxen. Alloxan und Dithizon. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **230**, 406—420 (1957).

Mejbaum, W.: Über die Bestimmung kleiner Pentosemengen, insbesondere in Derivaten der Adenylsäure. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **258**, 117—120 (1939).

Mitchell, H. S., and W. M. Dodge: Cataract in rats fed on high lactose rations. J. Nutr. **9**, 37—49 (1935).

Modes, E.: Das Blutgefäßbild des Augenhintergrundes bei den Haussäugetieren. Arch. wiss. prakt. Tierheilk. **70**, 449—472 (1936).

Müller, H. K.: Zur Altersstargenese. Ber. über die 52. Tagg der DOG in Heidelberg vom 4.—6. 7. 1938.

Nordmann, J., P. Mandel and M. Achard: Inhibition of sugar metabolism in the lens. Brit. J. Ophthal. **38**, 673—679 (1954).

Patterson, J. W.: Hyperglycemia and galactose cataracts. Amer. J. Physiol. **177**, 541—543 (1954).

— Effect of blood supply on the development of cataracts. Amer. J. Physiol. **180**, 495—497 (1955).

— Cataractogenic sugars. Arch. Biochem. **58**, 24—30 (1955).

— Diabetic cataracts. A review of experimental studies. J. Amer. diab. Ass. **5**, 93—97 (1956).

Pau, H.: Die Permeabilitätskatarakt. Klin. Mbl. Augenheilk. **124**, 1—29, 129—148 (1954).

Prick, J. J. G., L. Muller and W. G. S. Smitt: Thallium poisoning. Folia psychiat. neerl. **52**, 95—114 (1949).

Quednau, H.-O.: Zur Frage der experimentellen Kataraktgenese durch Zuckerverfütterung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 64—70 (1956).

Rauh, W.: Die Entwicklung des Bienenschwarmstars im Vergleich mit dem experimentellen Tetaniestar. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **126**, 256—296 (1931).

— Über die Einwirkung des AT_{10} auf die Linsentrübungen bei der experimentellen Tetanie der Ratten. Ber. 51. Zusammenkunft Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1936; — 15. internat. Ophthalm.-Kongr. Kairo 1937, Bd. IV, S. 36.

— Die Tetanielinse unter dem Einfluß des AT_{10} Holtz (= Dihydrotachysterin). Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **140**, 334—353 (1939).

—, u. K.-H. Wagner: Tetanischer Star und Ernährung. Albrecht. v. Graefes Arch. Ophthal. **143**, 85—102 (1941).

Sasaki, T.: Untersuchungen der Linse, des Blutes und des Kammerwassers von Ratten bei Galaktoseverfütterung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **138**, 351—385 (1938).

— C. T. Ching u. M. Tzukamoto: Klinische Beobachtungen über die Linsentrübung bei den mit Galactose gefütterten jungen Kaninchen. Acta Soc. ophthal. jap. **43**, 2525—2531, dtsch. Zus.fass. 162—163 (1939).

Schmör, J., u. F. Wennig: Weitere experimentelle Ergebnisse über die Beteiligung der d-Xylose am Stoffwechsel. Wien. klin. Wschr. **69**, 804—806 (1957).

Stackelberg, M. v.: Untersuchungen zum Stoffwechsel der Augenlinse. Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen. Herausgeg. durch das Kultusministerium Nr. 710.

Sterling, R. E., and P. L. Day: Blood sugar levels and cataract in alloxan-treated, galactose-fed and xylose-fed weanling rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **78**, 431—433 (1951).

Stich, W., u. H. Maske: Insulin und Insulintherapie. Colloq. d. I. u. II. Med. Klin. d. Univ. München am 30. 3. und 1. 4. 1955. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956.

Tanaka, Y.: Untersuchungen über die experimentellen Stare. II. Mitt. über den Milchzuckerstar. Acta Soc. ophthal. jap. **43**, 693–709, dtsch. Zus.fass. 44—45 (1939).

— III. Mitt. über den Galaktosestar. Acta Soc. ophthal. jap. **43**, 2036—2048, dtsch. Zus-fass. 122—123 (1939).

Thannhauser, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1957.

Vogt, A.: Der Altersstar, seine Heredität und seine Stellung zu exogener Krankheit und Senium. (a) Z. Augenheilk. **40**, 123—137 (1918); — (b) Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. Berlin: Springer 1931.

Vozza, R.: Cataract in rats fed on human milk. Amer. J. Ophthal. **44**, 387—393 (1957).

Wachtl, C., and V. E. Kinsey: Studies on the crystalline lens. Amer. J. Ophthal **44**, 318—325 (1957).

Wennig, F.: Stoffwechseluntersuchungen mit einem Pentosezucker (d-Xylose). Wien. klin. Wschr. **68**, 248—251 (1956).

—, u. J. Schmör: Veränderungen der exkretorischen Leberfunktion durch d-Xylose. Medizinische Nr **6**, 251—252 (1959).

Yudkin, A. M., and C. H. Arnold: Cataracts produced in albino rats on a ration contain ing a high portion of lactose or galactose. Arch. Ophthalm. (Chicago) **14**, 960—966 (1935).

Priv.-Doz. Dr. K. E. Schrader,
Universitäts-Augenklinik, Gießen, Friedrichstr. 18

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 444—447 (1961)

Glaslinien der Bowmanschen Membran

Von

G. H. Jonkers

Mit 4 Textabbildungen

Vor gut 10 Jahren konsultierte mich ein ungefähr 35jähriger — körperlich gesunder — Mann im Zusammenhang mit hartnäckigen Beschwerden, welche er in seinem Beruf als Elektroschweißer von seiten seiner Augen erfuhr. Wenn er keine Arbeit verrichtete (z.B. in den Ferien), hatte er niemals irgendwelche Klagen. Bei der Untersuchung vor der Spaltlampe fielen im zurückfallenden Licht in den beiden Hornhäuten sehr feine, in der Gegend der Membran von Bowman liegende, gekräuselte Linien auf (Abb. 1 und 2). Es hatte den Anschein, daß sich an der dortigen Stelle sehr feine Fäden befanden. Das übrige Hornhautgewebe war vollkommen normal. Weder das Epithel noch der Substantia propria samt Nerven, noch die Membran von Descemet oder das Endothel, wiesen irgendwelche Veränderung auf. Ich empfahl dem Mann, einen anderen Beruf zu wählen und observierte die Hornhäute danach regelmäßig. Er befolgte meinen Rat und hat seitdem keinerlei Klagen mehr. Im Aspekt der Hornhäute trat im Laufe der Jahre keine einzige Änderung auf. Die Diagnose dieser Abweichung wurde einstweilen hinausgeschoben.

Einige Jahre später sah ich einen zweiten männlichen Patienten, bei dem beim Verordnen einer Lesebrille als zufällige Entdeckung das gleiche Bild wahrgenommen wurde. Vor 2 Jahren stellte ich bei einer Frau im Alter von etwa 55 Jahren, ebenfalls zufälligerweise, ähnliche in der Bowmanschen Membran lokalisierte Linien fest. Diese gekrausten Figuren waren in diesem Fall meistens zu geschlossenen Ringen geworden (Abb. 3 und 4). Hier und da gab es einige Nebulae und etwas kleine Pigmentlinien von der Type: Lineae seniles superficiales. Die beiden letzten Patienten hatten keinerlei Klagen über ihre Augen und die Anamnese ergab keinen einzigen Anhaltspunkt für ehemalige Augenentzündungen. Die Sehschärfe aller untersuchten 6 Augen war normal. Es liegt kein pathologischer Astigmatismus vor, während die Familienanamnese der 3 Patienten für was Augenkrankheiten betrifft, völlig blanko war. Den ersten Patienten habe ich während 10 Jahren regelmäßig kontrolliert und habe feststellen können, daß sich im Spaltlampenbild keine einzige Veränderung vollzogen hat.

Bei den diagnostischen Erwägungen stößt man zunächst auf die Gruppe der Hornhaut-Degenerationen, bei denen ähnliche Änderungen wahrgenommen werden.

In den Jahren 1890 und 1899 beschrieb Biber Fälle der „reticular dystrophy". Ohne sich über die Lokalisierung in der Hornhaut zu äußern, beschrieb er fadenförmige Figuren, welche einigermaßen gedreht und wellenartig verlaufen, wie die Linien auf einer gefrorenen Fensterscheibe. Zwischen diesen Linien, die sich oft verzweigten, liegen kleine graue Fleckchen und Tüpfelchen. Bis soweit könnte von einer Übereinstimmung mit dem Bild meiner Patienten gesprochen werden, wäre es nicht, daß die weitere Beschreibung der Biberschen Fälle eine weitergehende Parallele ausschließt. Erstens ist das Stroma meiner Patienten völlig unverändert, und weiter treten keine Perioden der Irritation auf, blieb die Sehschärfe ungeschwächt, ist die Sensibilität normal und fehlt ein Erblichkeitsfaktor. Im übrigen ist die Wahrnehmung von Biber in späteren Jahren von vielen wiederholt worden und bis zum Bild der „lattice-like (gitterförmige) dystrophy" oder Dystrophia corneae reticulata (Biber-Haab-Dimmer et al.) ausgewachsen. In dieses Bild passen die von Caspar beschriebenen gitterförmigen Hornhauttrübungen. Die von Koby beschriebene oberflächliche reticuläre Degeneration weist ebenfalls Ähnlichkeit mit der Erkrankung meiner Patienten auf. Er beschreibt helle, etwas gebogene, meistens waagerecht verlaufende Linien, die ein wenig aufliegen und an Schleimfäden denken lassen. Das dazwischenliegende Hornhaut-Epithel ist jedoch alteriert. Die Linien fließen oft zu spinnwebartigen Figuren zusammen. Die Linien sind, nach Koby, die Folge kleiner Risse in der Bowmanschen Membran. Die Erkrankung ist überwiegend geschlechtsgebunden erblich. Am wahrscheinlichsten ist, daß die von Koby beschriebene Erkrankung zu der Gruppe der Dystrophia corneae reticulata (Biber-Haab-Dimmer) gehört. Die einzige Beschreibung in der Literatur, die ich habe finden können, und die aufs genaueste mit der Situation bei meinen Patienten übereinstimmt, findet sich im Atlas von Vogt. Er beschreibt auf S. 264 bei vier von ihm untersuchten Patienten feine Glaslinien in der Gegend der Bowmanschen Membran. Er schreibt: „Man sieht im Irislicht feine, unverzweigte, glatte, glaslinienähnliche Bildungen, die der Gegend der M. Bowmani angehören, alle in einer Ebene liegen." „Mit Gefäßen oder Gefäßresten haben sie nach Form, Anordnung und Verlauf nichts zu schaffen. Im fokalen Licht sind sie schwer sichtbar." „Die Breite der Linien ist überall dieselbe, höchstens 10 μ." Ein Patient hatte leichte Irritationssymptome seiner Augen. Vogt hat den Mann ungefähr vier Jahre kontrolliert und hat keine Änderungen in den Glaslinien entstehen gesehen.

Seine anderen 3 Patienten zeigten dasselbe Bild. Alle vier hatten außerdem noch an der Oberfläche liegende kleine kalkweiße Herdchen (in der Form feinster Tröpfchen), welche in einem Fall mit Fluorescin Farbe bekamen. Die epitheliale Erkrankung von Vogts Patienten ist derjenigen ähnlich, die u.a. bei Patienten mit rezidivierenden Erosionen

angetroffen werden kann. In dieser Richtung zeigt die klinische Beschreibung von einem Patienten. Selbst habe ich eine Anzahl Patienten mit rezidivierenden Erosionen ohne diese Epitheltröpfchen und ohne Glaslinien wahrgenommen, ebenso Patienten mit nur Epitheltröpfchen,

Abb. 1. Pat. I, Hornhaut des rechten Auges

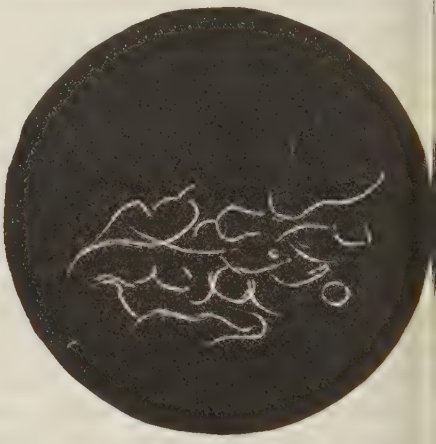


Abb. 2. Pat. I, Hornhaut des linken Auges

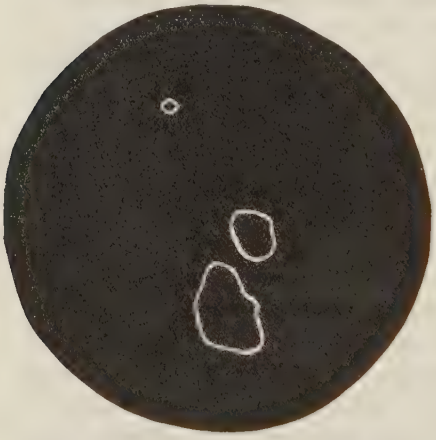


Abb. 3. Pat. II, Hornhaut des rechten Auges

Abb. 4. Pat. II, Hornhaut des linken Auges

welche keine anderen Klagen hatten als dann und wann ein geringes Fremdkörpergefühl. Die Abweichungen können also offenbar auch einzeln vorkommen. Die fadenförmigen Figuren meiner 3 Patienten sind viel mehr gebogen als die von Vogts Patienten. In einem Falle sind sie ausgeprägt wellenförmig, hier und da dichotomisch verzweigt, im anderen Fall sogar zu geschlossenen Figuren geworden (Abb. 1—4).

Es ist durchaus ausgeschlossen, daß diese Figuren, welche ich mit Vogt für Veränderungen in der Bowmanschen Membran halte, foto-

grafiert werden können, wie die Bruchlinien von Buphthalmus oder im Anfangsstadium der Dystrophia reticulata. Ebenso wie für die Abbildungen bei Vogt gilt für die meinigen, die ich absichtlich auf dieselbe Weise habe ausführen lassen[1] wie in Vogts Buch: „Die Linien sind in Wirklichkeit noch zarter und feiner, als dies die Abbildung wiederzugeben vermag." Die Dicke der Linien ist überall gleich. Die offenbar große Seltenheit dieser Erkrankung, der Umstand, daß man die Beschreibung derselben in der neuesten Literatur über Hornhauterkrankungen immer vermißt (Vogts Wahrnehmung wird sogar nirgendwo zitiert) und die Tatsache, daß die Linien einigermaßen anders als in der ursprünglichen Veröffentlichung konfiguriert sind, berechtigen, nach meiner Ansicht, dazu, noch einmal die Aufmerksamkeit auf diese übrigens harmlose Krankheitserscheinung zu lenken.

Zusammenfassung

Beschreibung von Glaslinien in der Bowmanschen Membran bei 3 Patienten. Die Erkrankung führte nicht zu Klagen, ist nicht progressiv und nicht erblich. Die Hornhäute weisen bei Untersuchung mit der Spaltlampe keinerlei Veränderung auf, außer bei einem Patienten, bei dem leichte epitheliale nebulae zwischen den fadenförmigen Figuren sichtbar sind. Die Sensibilität ist normal. Das Bild ist nahezu dasselbe, wie das von Vogt im Jahre 1921 bei 4 Fällen beschriebene Erkrankung.

[1] Die Zeichnungen verdanke ich Frau L. H. Drijver-Binger.

Literatur

Caspar, W.: Subepitheliale Trübungsfiguren der Hornhaut nach Verletzungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **57**, 385 (1916).

Dark, A. J., and D. S. Thomson: Lattice dystrophy of the cornea. Brit. J. Ophthal. **44**, 257 (1960).

Koby, E.: Dégénérescence réticulaire superficielle. Arch. Ophthal. (Paris) **44**, 149 (1927).

Vogt, A.: Atlas der Spaltlampenmikroskopie, Bd. I. Berlin 1930.

Dr. G. H. Jonkers, Rotterdam, Crooswijksesingel 32

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 448—463 (1961)

Aus dem Histologisch-Embryologischen Institut der Universität Istanbul

Untersuchungen über das Grundhäutchen der Netzhautcapillaren

Von

Max Clara

Mit 4 Textabbildungen

I.

Das nervöse Zentralorgan nimmt, wie hinlänglich bekannt ist, gegenüber den anderen Organen insofern eine Sonderstellung ein, als es durch die sog. Blut-Hirnschranke gegen den Übertritt bestimmter Substanzen aus dem Blut abgeschirmt ist. Der Sitz dieser Blut-Hirnschranke ist in den intracerebralen Blutcapillaren zu suchen (Spatz 1924, 1934; Broman 1949, 1955; Niessing 1950; Wislocki und Leduc 1952; Clara 1953, 1955, 1957; Niessing und Rollhäuser 1954; Dempsey und Wislocki 1955; Mayer und Bam 1956; Winterstein 1956 u.a.), welche die Besonderheit aufweisen, daß in ihrem Grundhäutchen mit den Silberimprägnationsmethoden keine argyrophilen Fasern („Gitterfasern") darstellbar sind (Cavalcanti 1949, Clara 1953); nur in den Bezirken, in denen die Blutcapillaren die für die Blut-Hirnschranke bezeichnende selektive Permeabilität vermissen lassen (Neurohypophyse einschließlich Infundibulum, Organon praeopticum, Organon subfornicale, Area postrema sowie Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis), können argyrophile Fasern regelmäßig in dem Grundhäutchen sichtbar gemacht werden (Clara 1957, 1959).

Die Netzhaut besitzt als unmittelbarer Abkömmling der Hirnwand ebenfalls eine der Bluthirnschranke vergleichbare Barriere, welche unter anderem dafür verantwortlich ist, daß sie bei parenteraler Zufuhr von semikolloidalen elektronegativen Farbstoffen ungefärbt bleibt (Blotevogel 1924, Palm 1949) und daß die Papilla fasciculi optici „entsprechend der Impermeabilität des zentralnervösen Gewebes gegenüber dem Gallenfarbstoff" auch bei schwerem Ikterus keine Gelbfärbung zeigt (Spatz 1934).

Eine Untersuchung über den feineren Bau des Grundhäutchens der Netzhautcapillaren hat sich vor allem in Hinblick auf die Frage, inwieweit die den Blutcapillaren des nervösen Zentralorganes und der Retina gemeinsame selektive Permeabilität auch eine gleichartige morphologische Entsprechung in dem lichtmikroskopischen Bereich zugeordnet hat, als eine besonders reizvolle Aufgabe angeboten. Abgesehen von dieser morphobiologischen Fragestellung ist die Frage nach dem Verhalten des

Grundhäutchens der Netzhautcapillaren auch für die Pathologie und Klinik von besonderer Bedeutung, nachdem die bei der Retinopathia diabetica zu beobachtenden Veränderungen offenbar in der terminalen Strombahn einsetzen (Bürger 1954) und insbesondere das Grundhäutchen der Capillaren in Mitleidenschaft ziehen (Friedenwald 1950, Warren und le Compte 1952, Bietti 1956, Thiel 1956 u. a.).

II.

Die Untersuchungen, über deren Ergebnisse im Nachstehenden berichtet werden soll, betreffen das Verhalten der Blutcapillaren in der Retina von Mensch, Hund, Schwein und Meerschweinchen.

Die möglichst bald nach dem Tode aufgeschnittenen Augen sind in 10%igem Formol, Resorcin-Formol (Clara), Formol-Alkohol (Schaffer), Alkohol-Chloroform-Eisessig (Carnoy), Pikrinsäure-Formol-Eisessig (Bouin), Zenker-Formol oder eisgekühltem Aceton fixiert worden. Das menschliche Untersuchungsgut ist zum weitaus größten Teil als Zelloidinmaterial, das tierische dagegen vorwiegend als Paraffinmaterial verarbeitet worden.

Außer den üblichen Routinefärbungen mit Hämalaun-Eosin, Azan, Eisenhämatoxylin (Heidenhain) mit und ohne Nachfärbung, Molybdänhämatoxylin (Held) und Safranelin bzw. Resorcinfuchson sind die Silberimprägnationsmethoden nach Pap und nach Gomori, die Hotchkiss-McManussche Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion mit und ohne Kombination mit der Lillieschen Allochromfärbung zur Anwendung gekommen, wobei der Färbeeffekt jeweils an Schnitten, die vor Ausführung der Hotchkiss-McManusschen Reaktion mit Diastase oder aber mit Hyaluronidase (Kinetin Schering, AG) behandelt worden sind, kontrolliert wörden ist; eine weitere Kontrolle der Reaktion ist mit der reversiblen Acetylierung nach McManus und Cason (1950) vorgenommen worden. Die sauren Mucopolysaccharide sind mit dem Kupferphthalocyaninfarbstoff Astrablau (Bayer-Leverkusen) in der von Pioch (1957) ausgearbeiteten Technik dargestellt worden. Für den Nachweis von gebundenen Lipiden ist die Sudanschwarz B-Acetonmethode von Berenbaum (1958) und für den Nachweis der alkalischen Phosphatase die Methode von Gomori zur Anwendung gekommen.

Die Schnitte der Netzhaut von mit wiederholten intraperitonealen Injektionen einer 1%igen wäßrigen Trypanblaulösung behandelten Meerschweinchen sind mit Kernechtrot nachgefärbt worden.

Die größeren Zweige der Netzhautgefäße verlaufen von und zu der Papilla fasciculi optici[1] in der Nervenfaserschicht meist ganz nahe an der Membrana limitans interna, so daß diese gelegentlich etwas gegen den Glaskörper vorgebuchtet wird (v. Ebner 1899). Die Arterien teilen sich noch in der Nervenfaserschicht bis zu den Präcapillaren auf, die sich einerseits in das für die Versorgung des Ganglion fasciculi optici bestimmte Capillarnetz auflösen, anderseits aber die Ganglienzellschicht und die innere plexiforme (oder reticuläre) Schicht durchsetzen, um an der inneren Grenze des Ganglion retinae ein weitmaschiges und an der äußeren Grenze desselben ein engmaschigeres Capillarnetz hervorgehen zu lassen (H. Müller 1856, v. Ebner 1899, Krückmann 1917, Kolmer 1936, Francois

[1] In den Pariser Nomina anatomica (1955) wird der Fasciculus opticus wieder als Nervus opticus aufgeführt; daß der Ausdruck Nervus opticus wesentlich schlechter ist als der Terminus Fasciculus opticus, bedarf wohl kaum einer besonderen Begründung.

1952 u.a.). An der äußeren Grenze der inneren Körnerschicht reichen die Capillarschlingen ganz nahe an die von den Basen der Zapfenfüße gebildete Grenzlinie heran (Abb. 1), ohne sie aber unter normalen Verhältnissen zu überschreiten.

An Querschnitten durch die Retina sind geschlossene Maschen der Blutcapillaren kaum jemals zu beobachten; um so übersichtlichere Bilder liefern Flachschnitte durch die Retina (Abb. 2).

Die Capillaren sind mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 5—6 μ verhältnismäßig eng; die roten Blutkörperchen werden beim Passieren der Haargefäße in ellipsoide Form gepreßt, erscheinen aber stets durch eine schmale Plasmaschicht voneinander getrennt, „als ob sie sich gegenseitig abstießen" (EISLER 1930).

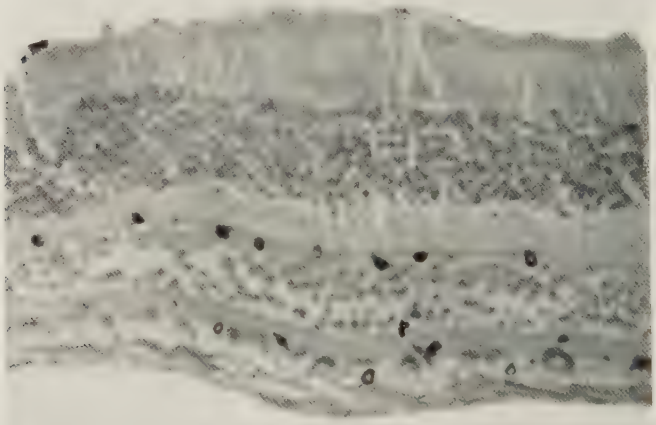


Abb. 1. Retina des Hundes; Querschnitt. Fix. Aceton, Darstellung der alkalischen Phosphatase nach GOMORI; Mikrophoto, Vergr. etwa 260fach. Die Wand der Blutcapillaren zeigt eine intensive alkalische Phosphatase-Aktivität

Das Endothel der Retinacapillaren erscheint lichtmikroskopisch als eine hauchdünne, kontinuierliche Schicht, die an tangential getroffenen Stellen gelegentlich kleine Poren („Stomata") erkennen läßt; bei Anwendung der Gomorischen Methode des alkalischen Phosphatase-Nachweises zeigt es eine so intensive Enzymtätigkeit, daß die Capillaren deutlich in Erscheinung treten (Abb. 1 und 2).

Das dem Endothel unmittelbar anliegende Grundhäutchen hebt sich in Azan-Präparaten als ein verhältnismäßig dicker, blau gefärbter Saum von dem umliegenden Gewebe ab; vor allem an quergetroffenen Capillaren besteht manchmal der Eindruck, daß das Grundhäutchen in zwei oder mehr Blätter aufgespalten ist. Besonders eindrucksvolle Bilder liefert die Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion, welche das Grundhäutchen als eine einheitliche, intensiv rot gefärbte Linie zur Darstellung bringt, so daß an dickeren Flachschnitten das Capillarnetz auf größere Strecken verfolgt werden kann.

Der intensive Färbeeffekt bei Anwendung der Hotchkiss-McManusschen Reaktion spricht, wie schon früher von mir (CLARA 1953) für die völlig gleichartigen Bilder in dem nervösen Zentralorgan begründet worden ist, für eine Anreicherung von Mucopolysacchariden in dieser Grenzschicht; diese Deutung findet eine Stütze in der Feststellung, daß nach vorheriger Acetylierung die Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion an dem Grundhäutchen der Capillaren negativ ausfällt, aber nach

Entfernung der Acetylgruppen durch Einwirkung von 0,1%iger Natronlauge wieder positiv ist.

Hyaluronidase (Kinetin Schering AG) führt auch nach einer Einwirkungsdauer von 24 Std bei 37° C zu keiner merkbaren Abschwächung der Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion; ebenso bleibt auch eine Behandlung der Schnitte mit Diastase ohne Einfluß auf die Intensität des Färbeeffektes.

Abb. 2. Retina des Hundes; Flachschnitt. Technik wie bei Abb. 1; Mikrophoto, Vergr. etwa 260fach. Alkalische Phosphatase-Aktivität in der Wand der Blutcapillaren und einer postcapillaren Vene (unten)

Astrablau, das bei Einhaltung von Farbstoffkonzentration und p_H für einfache und komplexe saure Mucopolysaccharide weitgehend spezifisch ist (Pioch 1937), färbt das Grundhäutchen blau; der Farbeffekt wird durch die Acetylierung der Hydroxylgruppen nicht beeinflußt, dagegen durch Methylierung der sauren Gruppen vollständig aufgehoben.

Sudanschwarz B in der Methode A von Berenbaum (1958) verleiht dem Grundhäutchen eine dunkelbraune bis schwarze Färbung.

Während an den dünnwandigen Venen die Silberimprägnationsmethoden von Pap und von Gomori verhältnismäßig dichte, flächenhaft ausgebreitete Geflechte von argyrophilen Fasern sichtbar machen (Abb. 3), ist bei den arteriellen Präcapillaren und ebenso bei den venösen Postcapillaren nur noch ein zierliches weitmaschiges Geflecht vorhanden. Diese reticuläre Adventitia hört an dem Übergang

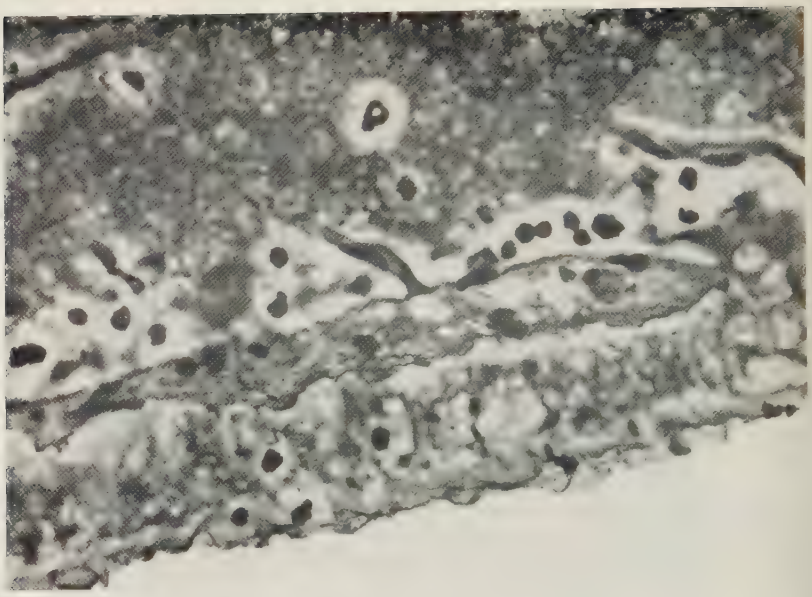


Abb. 3. Retina des Schweines; Ausschnitt aus den inneren Schichten. Fix. Bouin. Silberimprägnationsmethode nach GOMORI; Mikrophoto, Vergr. etwa 600fach. Die in der Nervenfaserschicht verlaufende Vene zeigt in ihrer tangential angeschnittenen Wand ein dichtes Geflecht von flächenhaft angeordneten argyrophilen Fasern

Abb. 4. Retina des Menschen; längs getroffene Postcapillare aus der Umgebung der Excavatio fasciculi optici. Fix. 10 %ige Form., Silberimprägnationsmethode nach GOMORI; Zeichnung, Vergr. etwa 1150fach. Ringförmig angeordnete argyrophile Fasern in dem Grundhäutchen

der Präcapillaren in die Haargefäße nicht unvermittelt auf, sondern setzt sich mit einzelnen meist ringförmig angeordneten argyrophilen Fasern noch auf die Anfangsstrecken der Capillaren fort; ein gleiches Verhalten zeigen auch die Übergangszonen zwischen den Capillaren und den Postcapillaren (Abb. 4). In auffallendem Gegensatz dazu besitzen die Endstrecken der Capillaren ein Grundhäutchen, in dem argyrophile Fasern mit den Versilberungsmethoden nicht darstellbar sind.

Bei Anwendung der Gomorischen Imprägnationsmethode macht sich häufig eine stärkere Mitfärbung der übrigen Strukturen nachteilig bemerkbar; vor allem die Erythrocyten können nicht selten stark angeschwärzt erscheinen und unter Umständen sogar Trugbilder von imprägnierten Gitterfasern erzeugen.

Der mögliche Einwand, daß eine Imprägnation der Gitterfasern in dem Grundhäutchen der Capillaren lediglich infolge technischer Unzulänglichkeiten ausgeblieben ist, erscheint schon durch die Tatsache widerlegt, daß in den gleichen Schnitten die reticuläre Adventitia der prä- und postcapillaren Gefäße sehr schön dargestellt ist.

In der inneren Körnerschicht sind abgesehen von den Krückmannschen Gefäßschaltstücken nur Capillaren vorhanden; während in der Wandung der Schaltstücke ohne weiteres ein Gitterwerk zarter argyrophiler Fasern festgestellt werden kann, ist eine solche Struktur an den Capillaren nicht erkennbar.

Das Grundhäutchen der Blutcapillaren grenzt nach meinen Beobachtungen unmittelbar an das Netzhautgewebe, ohne daß ein circumvasaler Raum sich dazwischenschiebt. Entgegen den Angaben von Krückmann (1917) lassen die Präparate auch nicht das Vorhandensein einer kontinuierlichen Membrana limitans gliae pericapillaris erkennen.

Die an den ausgewachsenen Meerschweinchen durchgeführten Versuche mit wiederholten intraperitonealen Injektionen von je 5 cm³ einer 1%igen Trypanblaulösung haben in Übereinstimmung mit den Angaben von Goldmann (1909), Schnaudigel (1913), Rados (1913), Blotevogel (1924), Spatz (1934) und Palm (1949) stets ergeben, daß die Retina völlig frei von Farbstoff bleibt.

Besprechung der Befunde

Die in der Nervenfaserschicht entstehenden präcapillaren Arterien geben noch in dieser Schicht Capillaren ab und steigen selbst durch die Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht zu der inneren Körnerschicht auf, um an deren äußeren und inneren Grenze sich in geschlossene Capillarnetze aufzulösen. Die dünnwandigen „Gefäßschaltstücke" (Krückmann 1917), welche das äußere Capillarnetz speisen und entleeren, gehen „während ihrer Passage durch die innere plexiforme Schicht Anastomosen nicht" ein; sie „bilden die Pfeiler von zwei, in der inneren Körnerschicht übereinander gelagerten Bogen" (Krückmann), von denen das äußere Haargefäßnetz in der unmittelbaren Nachbarschaft der Sehzellenfüße und das innere nahe der inneren plexiformen Schicht sich ausbreitet. Die aus diesen Netzen hervorgehenden postcapillaren Venen münden in der Nervenfaserschicht in die dicht an der Membrana limitans interna verlaufenden Venenstämmchen ein.

Das Endothel der Blutcapillaren in der Retina zeigt in Übereinstimmung mit den Angaben von Reis (1951, 1954) und Eichner (1955, 1958) eine intensive Aktivität von alkalischer Phosphatase (Abb. 1 und 2);

wie schon Eichner (1955) betont hat, ist die Reaktion so stark, „daß sie zur Gefäßdarstellung benutzt werden kann". Das Endothel der größeren Gefäße zeigt in den gleichen Schnitten, in denen die Capillaren eine kräftige Reaktion aufweisen, eigenartigerweise nur eine schwache oder sogar eine negative Reaktion.

Die intensive alkalische Phosphatase-Aktivität stellt allem Anschein nach ein bezeichnendes Merkmal des Endothels in den Gefäßen des nervösen Zentralorganes dar (Gomori 1939, Landow, Kabat und Newman 1942, Wislocki und Dempsey 1948, Scharrer 1950, Hort und Hort 1958 u.a.); Landow, Kabat und Newman haben deswegen die Gomorische Methode geradezu als „a uniquely effective method for outlining the vascular tree of any portion of the nervous system" empfohlen.

Die Lokalisation der alkalischen Phosphatase innerhalb der Capillarwand ist schwierig exakt bestimmbar; insbesondere ist häufig kaum mit Sicherheit zu entscheiden, ob nur das Endothel oder aber auch das Grundhäutchen dieses Enzym enthält. Wislocki und Dempsey (1948) haben angegeben, daß die alkalische Phosphatase in allen Schichten der Capillarwandungen vorhanden ist; Reis (1951, 1954), Eichner (1955, 1958) sowie Hort und Hort (1958) hingegen haben ausschließlich eine Lokalisation in den Endothelzellen angenommen; insbesondere Hort und Hort haben deutliche Hinweise für eine intracelluläre Lagerung gefunden, da „man bei der Kupplungsreaktion oft rote Körnchen auch in dem dünnen Plasmasaum zwischen Kern und Lichtung sieht".

Die außerordentliche Zartheit des Endothels läßt es aber als fraglich erscheinen, daß der positive Ausfall der Reaktion tatsächlich auf das Endothel beschränkt ist. Die bei Anwendung der Gomorischen Methode geschwärzt erscheinende Schicht entspricht keinesfalls nur dem Endothel, sondern umfaßt zweifellos auch das Grundhäutchen.

Die in dem alkalischen Milieu wirksamen Phosphatasen gehören zu der Gruppe der Phosphomonoesterasen, welche die hydrolytische Spaltung der Monoester der Phosphorsäure katalysieren, wobei ein Molekül o-Phosphorsäure frei wird; sie haben ihr Aktivitätsoptimum zwischen p_H 8,8 und p_H 9,4.

Die Frage, welche funktionelle Bedeutung den histochemisch nachweisbaren alkalischen Phosphatasen in der Wand der Retina- und der Hirncapillaren zukommt, ist noch offen; nach Kühnau (1955) sowie de Duve und Hers (1957) spielen diese Enzyme bei einem aktiven Transport der Glucose durch die Zellen hindurch eine wichtige Rolle. Hort und Hort (1958) haben darauf hingewiesen, daß gerade in den Organen mit einem regen Stoffwechsel die Endothelien eine besonders starke Aktivität der alkalischen Phosphatase zeigen, was ebenfalls dafür spricht, daß eine wesentliche Aufgabe der alkalischen Phosphatasen in dem Endothel der Capillaren darin besteht, „den Glucosetransport zu

den aktiven Parenchymzellen hin zu beschleunigen". Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei dem Stoffverkehr zwischen Blut und Gewebe gerade auch das Grundhäutchen der Blutcapillaren eine wichtige Rolle spielt (Clara 1955), erscheint es einleuchtend, daß die alkalische Phosphatase-Aktivität auch in dem Grundhäutchen nachweisbar ist. Kroon (1952) hat auf Grund der histochemischen und chemischen Korrelation zwischen alkalischer Phosphatase-Aktivität und Bildung von Substanzen, die mit der Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion positiv reagieren (Protein-Kohlenhydratkomplexe), der alkalischen Phosphatase die Bildung der für den Aufbau der Mucopolysaccharide notwendigen Zucker aus Hexophosphaten zugeschrieben.

Das Grundhäutchen der Netzhautcapillaren ist bei Anwendung der Hotchkiss-McManusschen Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion schon mit mittleren Vergrößerungen als eine scharf gezeichnete, intensiv rot gefärbte Linie sichtbar. Die Angabe von Eichner (1958), daß „alle Gefäßendothelien" in der Gehirnschicht der Retina eine starke Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion aufweisen, „die auf Polysaccharide und Eiweiße bezogen werden kann", ist dahin richtig zu stellen, daß das Grundhäutchen der Capillaren und nicht das Endothel für den positiven Ausfall der Reaktion verantwortlich ist. Hort und Hort (1958) haben gemeint, man müsse nach den elektronenmikroskopischen Abbildungen von Capillargrundhäutchen sich sehr wundern, daß diese Grundhäutchen lichtmikroskopisch überhaupt sichtbar seien, da sie fast alle unterhalb der Auflösungsgrenze des Lichtmikroskopes lägen; „unter der Voraussetzung, daß die elektronenmikroskopischen Befunde die wahre Dicke der Basalmembranen wiedergeben, könnte man annehmen, daß es bei der PAS-Färbung zu einer Quellung der Capillarmembranen durch Fixation und Färbung kommt oder daß sich anliegende Strukturen mitfärben". Nachdem aber das Grundhäutchen der Capillaren keineswegs nur mit der Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion, sondern auch mit den üblichen Bindegewebsfärbungen und insbesondere mit der Heidenhainschen Azanmethode dargestellt werden kann, ist seine Sichtbarkeit wohl kaum die Folge eines besonderen Effektes der Hotchkiss-McManusschen Reaktion.

Das amorph erscheinende Grundhäutchen der Blutcapillaren stellt ein geordnetes Gefüge dar, in welchem Fadenmoleküle und Mizellen von Proteinen nicht näher bekannter Konstitution die eigentliche Gerüstfunktion wahrnehmen. Die Mizellen liegen nach Niessing und Rollhäuser (1954) in der Membranfläche statistisch ungeordnet, aber annähernd parallel zu der Membranfläche ausgerichtet; sie sind, wie man vermutlich mit Recht hinzufügen kann, mehr oder weniger untereinander vernetzt. Die intensive Überjodsäure-Leukofuchsinreaktion des Grundhäutchens zeigt eine Anreicherung von mesenchymalen Mucopolysaccharidsäuren in dieser Grenzschicht an; diese Substanzen sind

über ihre sauren Gruppen teils in festerer, teils in lockerer Form an basische Eiweißkörper des Proteingerüstes verankert und haben vor allem die Aufgabe einer Abdichtung der Lücken in dem Proteinsieb. Schließlich kommen in dem Grundhäutchen auch noch Lipoide vor, deren Vorhandensein für die Hirncapillaren von Becker und Quadbeck (1952) postuliert und von Niessing und Rollhäuser (1954) aus den Ergebnissen ihrer polarisations-optischen Untersuchungen erschlossen worden ist. Die schwarze bis schwarzbraune Färbung des Grundhäutchens bei Anwendung der von Berenbaum (1958) angegebenen Sudanschwarz B-Acetonmethode liefert eine weitere Stütze für die Auffassung, daß Lipide an dem Aufbau des Grundhäutchens beteiligt sind; sie sind vermutlich in Form von Lamellen zwischen den Protein-Mucopolysaccharidschichten eingebaut.

Die Aussage von Niessing und Rollhäuser, daß das Grundhäutchen der Blutcapillaren ein Protein-Lipoidsystem ist, übersieht den wesentlichen Umstand, daß an dem Aufbau des Grundhäutchens Mucopolysaccharide in zweifellos erheblicher Menge beteiligt sind; gerade die mesenchymalen Mucopolysaccharidsäuren aber sind es, welche nicht zuletzt durch ihren wechselnden Polymerisationsgrad eine maßgebliche Rolle bei der Festigkeit, dem Wasserbindungsvermögen und der Durchlässigkeit des Grundhäutchens spielen (Gersh und Catchpole 1949, u.a.). Die Feststellung von Eppinger (1949) „daß die Störung der Capillarpermeabilität vielfach der ersten Szene im ersten Akt des Dramas „Krankheit" entspricht", hat darum nicht zuletzt gerade für das Krankheitsgeschehen der Retinopathia diabetica ihre volle Gültigkeit.

Das Grundhäutchen der Blutcapillaren ist weder eine Bildung der Endothelzellen (Plenk 1927) noch eine solche der Pericyten (Pfuhl 1933), sondern eine Verdichtung oder, wie Policard (1951) es formuliert hat, eine Anpassung der Grundsubstanz, wie sie an allen Grenzschichten des Bindegewebes zur Ausbildung kommt.

Nach den elektronenmikroskopischen Beobachtungen von Maeda (1959) sollen sich die Capillaren der menschlichen Retina von anderen Capillaren des Körpers durch ein dickes, mehrfach aufgespleißtes Grundhäutchen unterscheiden. Andeutungen einer Aufblätterung bzw. Verdoppelung des Grundhäutchens haben wenigstens stellenweise schon lichtmikroskopisch an Azanpräparaten beobachtet werden können, während Überjodsäure-Leukofuchsinpräparate keine entsprechenden Bilder zeigen.

Die Bedeutung des Grundhäutchens für die Permeabilität der Blutcapillaren ergibt sich schon aus der Tatsache, daß das Endothel nirgends unmittelbar dem Parenchym anliegt, sondern von diesem immer und überall durch das Grundhäutchen getrennt ist, welches alle Stoffe auf ihrem Wege von und zu dem Blut passieren müssen. In die gleiche

Richtung weist auch die Beobachtung, daß die bei der beginnenden Retinopathia diabetica nachweisbare erschwerte Capillarpermeabilität offenbar durch die vermehrte Einlagerung von Mucopolysacchariden und ähnlichen Stoffwechselprodukten in das Grundhäutchen bedingt ist.

Die selektive Permeabilität der Capillaren in der Retina gesunder Individuen findet bekanntlich ihren Ausdruck in der Tatsache, daß basische Farbstoffe die Blut-Retinaschranke (Kikai 1930, Sorsby 1939) ebenso passieren können wie die Blut-Hirnschranke (Ehrlich 1886, Friedemann und Elkeles 1931, Schmid 1931, Spatz 1934, Becker und Quadbeck 1952 u.a.), während saure Farbstoffe weder für die Blut-Hirnschranke (Goldmann 1913, Spatz 1934, Broman 1949, 1955, Leonhardt 1952 u.a.) noch für die entsprechende Barriere in der Netzhaut (Goldmann 1909, Schnaudigel 1913, Rados 1913, Blotevogel 1924, Spatz 1934, Palm 1949, eigene Beobachtungen) permeabel sind.

Ganz entsprechend den Befunden an den Hirncapillaren (Cavalcanti 1949, Clara 1953) lassen sich auch bei den Netzhautcapillaren keine argyrophilen Fasern („Gitterfasern") in dem Grundhäutchen mit den Silberimprägnationsmethoden darstellen. Dieser Befund hat sich mit besonderer Eindeutigkeit an den Capillaren der inneren Körnerschicht erheben lassen, da diese Schicht, abgesehen von den Krückmannschen Gefäßschaltstücken, nur Capillaren enthält. Der Übergang der mit einer deutlichen reticulären Adventitia ausgestatteten präcapillären Gefäße in die Capillaren erfolgt insoweit nicht unvermittelt, als einzelne argyrophile Fasern noch eine Strecke weit die Capillaren begleiten, bevor sie verschwinden. Mit diesem Befund deckt sich die Angabe von Kolmer (1936), daß manche Silbermethoden und auch intensive Azanfärbungen „vereinzelte feine Fäserchen von Bindegewebe" zeigen, welche die Capillaren begleiten.

Bei der Beschreibung der Befunde ist bereits hervorgehoben worden, daß das negative Ergebnis der Silberimprägnationsmethoden nicht auf technische Mängel beruhen kann, da sowohl an den Präcapillaren als auch an den Postcapillaren eine reticuläre Adventita nachzuweisen ist. Unter Berücksichtigung der Befunde von Wassermann (1956), daß zwischen den nur elektronenmikroskopisch nachweisbaren Mikrofibrillen in der Grundsubstanz und den lichtmikroskopisch sichtbaren Fibrillen alle Übergänge vorkommen, ist es naheliegend anzunehmen, daß in dem Grundhäutchen der Retina- und Hirncapillaren die aus kristallgitterähnlich angeordneten Polypeptidketten bestehenden Mikrofibrillen unter der Sichtbarkeitsgrenze mit dem Lichtmikroskop bleiben.

Die feinen Gitterfasernetze, welche in das Grundhäutchen der Blutcapillaren der meisten Organe eingewebt sind, verleihen der Capillarwand eine gewisse Festigkeit und gleichzeitig aber auch einen beachtlichen Grad von elastischer Dehnbarkeit (Nagel 1934); das Fehlen dieses

argyrophilen fibrillären Gitterwerkes in dem Grundhäutchen der Netzhautcapillaren ist möglicherweise eine der Ursachen, daß bei der Retinopathia diabetica die durch die vermehrte Einlagerung von Mucopolysacchariden und verwandten Kohlenhydratverbindungen gestörte strukturelle Organisation des Grundhäutchens zu einer Herabsetzung der Capillarresistenz und zu einer Ausbildung von Mikroaneurysmen führt.

Die von Krückmann (1917) beschriebene Membrana limitans accessoria, welche zweifellos mit dem Grundhäutchen der Capillaren zu identifizieren ist, soll außen von einer deutlich ausgebildeten Membrana limitans gliae perivascularis begrenzt sein; Membrana limitans accessoria und Membrana limitans glia seien der Pia-Gliamembran in dem nervösen Zentralorgan homolog, während der Raum zwischen dem Endothel einerseits und den beiden genannten Häutchen andererseits den Virchow-Robinschen Räumen entspreche.

Der Nachweis einer geschlossenen Membrana limitans glia im Bereiche der Netzhautcapillaren ist mir indessen weder mit der von Krückmann benutzten Methode noch mit einer anderen Methode gelungen. Das Vorhandensein eines solchen Grenzhäutchens erscheint um so fraglicher, als nach den Beobachtungen von Kolmer (1936) in dem nervösen Zentralorgan und in dem Fasciculus opticus „die Astrocyten mit Endfüßchen sich in typischer Weise an der Wandung der Capillaren ansetzen", aber „ein entsprechendes Verhalten an den Capillaren der Retina" vermissen lassen. Davson (1956) bezeichnet das Vorhandensein einer „well-defined" zelligen Schranke an den Capillaren der Retina ebenso wenig absolut sicher erwiesen wie an denen des nervösen Zentralorganes. Die Angabe von Wolter (1957), daß die Astroglia mit den Endfüßchen ihrer Ausläufer eine vollständige Umscheidung („complete sheating") um die kleinen Blutgefäße der Retina bilde, läßt nicht eindeutig erkennen, ob sie sich auf die Capillaren bezieht; in den früheren Arbeiten (1955a, b), auf welche Wolter in diesem Zusammenhang verweist, wird lediglich ganz allgemein gesagt, daß „well-differentiated astrocytes of a definite type" mit ihren Fortsätzen „an intimate and very characteristic relationship to the blood vessels" zeigen, indem sie diese mit einem dichten Fasergeflecht umhüllen.

Was schließlich die von His (1866) zuerst beschriebenen und von Schwalbe (1870, 1872) durch Injektion unter die Piascheide des Fasciculus opticus dargestellten perivasculären Lymphscheiden um die Capillaren und Venen der Retina anbelangt, so will Krückmann (1917) merkwürdigerweise gerade an den Capillaren, nicht aber an den größeren Gefäßen zircumvasale Räume festgestellt haben. Nach den eigenen Beobachtungen grenzt das Grundhäutchen der Capillaren unmittelbar an das Gewebe der Retina; in einwandfrei fixierten und vorsichtig eingebetteten Netzhäuten ist von einem pericapillären Raum nichts zu sehen.

Zusammenfassung

Das dem Endothel unmittelbar anliegende Grundhäutchen der Netzhautcapillaren erscheint lichtmikroskopisch als eine strukturlose, homogene Membran, stellt aber ein geordnetes submikroskopisches Gefüge dar, an dessen Aufbau außer Proteinen vor allem Mucopolysaccharide sowie auch Lipoide teilnehmen. Ebenso wie das Grundhäutchen der Blutcapillaren in den Bezirken des nervösen Zentralorganes, in denen die Capillarwandungen die für die Blut-Hirnschranke bezeichnende selektive Permeabilität aufweisen, zeigt auch das Grundhäutchen der Netzhautcapillaren die Besonderheit, daß in ihm argyrophile Fasern („Gitterfasern") mit den üblichen Silberimprägnationsmethoden nicht dargestellt werden können; diese bauliche Eigentümlichkeit darf als eine morphologische Entsprechung der Blut-Retinaschranke angesprochen werden.

Das Grundhäutchen der Netzhaucapillaren grenzt nach außen unmittelbar an das Retinagewebe, ohne daß eine geschlossene Membrana limitans gliae pericapillaris nachweisbar ist.

Literatur

Bairati, A.: Ricerche comparativi sui mucopolisaccaride del sistema nervoso centrale die vertebrati. Acad. Publ. Sci. S. N. **10**, 603—619 (1952).

Ballantyne, A. I., and A. Loewenstein: Retinal micro-aneurysms and punctate hemorhages. Brit. J. Ophthal. **28**, 593 (1944).

Becker, H., u. G. Quadbeck: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktionsweise der Blut-Hirnschranke. Z. Naturforsch. **7b**, 493—500 (1952).

Berenbaum, M. C.: The histochemistry of bound lipids. Quart. J. micr. Sci. **99**, 231—242 (1958).

Bietti, G. B.: Beiträge zu den diabetischen und hypoglykämischen Augenerscheinungen und ihrer Behandlung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 197—227 (1956).

Blotevogel, W.: Der vitale Farbtransport im jugendlichen Auge. Z. Zellen- u. Gewebelehre **1**, 445—470 (1924).

Brante, G.: Mucopolysaccharides and mucoides of the nervous system. IV. Internat. Kongr. für Biochemie, Sympos. III, Wien 1958.

Broman, T.: The permeability of the cerebrospinal vessels in normal and pathological conditions. Kopenhagen 1949.

— On basic aspects of the blood-brain barrier. Acta psychiat. scand. **30**, 115—124 (1955).

Bürger, M.: Angiopathia diabetica. Stuttgart 1954.

Cavalcanti, A. C.: Ricerche istologiche sulla stuttura dei capillari cerebrali. Arch. Sci. med. **74**, 593—623 (1949).

Clara, M.: Untersuchungen über den feineren Bau des Grundhäutchens bei den Blucapillaren des Gehirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 62—77 (1953).

— Morphobiologische Probleme der Capillarwand. Bull. Fac. Méd. Istanbul **18**, 117—133 (1955a).

— Beiträge zur Morphobiologie des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. Anat. Anz. **102**, 86—88 (1955b).

CLARA, M.: Morphobiologische Beiträge zu dem Problem der Blut-Hirnschranke. Quad. Quat. prat. **12**, 92—101 (1957).
— Das Nervensystem des Menschen, 3. Aufl. Leipzig 1959.
— Zur Morphologie der Blut-Hirnschranke. Ann. Univ. Saraviensis, Med. **8**, 107—110 (1960).
CORDDRY, E. G.: Vascular patterns in the human retina. Bull. Johns Hopk. Hosp. **94**, 148—157 (1954).
DAVSON, H.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. London 1956.
DEMPSEY, E. W., and G. B. WISLOCKI: An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrat as a vital stain. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 245—256 (1955).
DOBBING, I.: The blood-brain barrier. Guy's Hosp. Rep. **105**, 27—38 (1956).
DUKE-ELDER, W. ST.: Textbook of ophthalmology, 2. Aufl. London 1946.
DUVE, DE C., and H. G. HERS: Carbohydrate metabolism. Ann. Rev. Biochem. **26**, 149—180 (1957).
EBNER, V. v.: A. KÖLLIKERS Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. 3. 1899.
EICHHORN, O.: Die Bedeutung der Gefäßpermeabilität im Gehirn. Wien. klin. Wschr. **68**, 237—238 (1956).
— G. GRINGSCHL u. N. MOSCHIK DE REYA: Über die Schrankenprobleme des Zentralnervensystems. Arch. Psychiat. Nervenkr. **188**, 274—288 (1952).
EICHNER, D.: Zur Frage der Fermentlokalisation in der Netzhaut des Rindes. Z. Zellforsch. **41**, 493—508 (1955).
— Phasenkontrastmikroskopische Untersuchungen an der lebensfrischen Netzhaut des Pferdes und des Rindes. Z. Zellforsch. **43**, 513—525 (1956).
— Über Histologie und Topochemie der Sehschicht in der Netzhaut des Menschen. Z. mikr-anat. Forsch. **63**, 82—93 (1957).
— Zur Histologie und Topochemie der Netzhaut des Menschen. Z. Zellforsch. **48**, 137—186 (1958).
EISLER, P.: Die Anatomie des menschlichen Auges. SCHIECK-BRÜCKNERS Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 1. 1930.
EPPINGER, H.: Die Permeabilitäts-Pathologie. Wien 1949.
FRANCOIS, J.: Anatomical study of the retinal circulation. Brit. J. Ophthal. **36**, 37—40 (1952).
— A. NEETENS et J. M. COLETTE: Microangiographie oculaire. Ophthalmologica (Basel) **129**, 145—159 (1955).
— — — Vascularisation des voies optiques primaires. Probl. act. Ophthal. **1**, 147—172 (1956).
FRIEDEMANN, U., u. A. ELKELES: Kann die Lehre von der Bluthirnschranke in ihrer heutigen Form aufrechterhalten werden? Münch. med. Wschr. **46**, 1934—1935 (1931).
FRIEDENWALD, J. S.: A new approach to some problems of retinal vascular disease. Amer. J. Ophthal. **32**, 487—498 (1949).
— Diabetic retinopathy. Amer. J. Ophthal. **33**, 1187—1190 (1950).
GERSH, J., and H. R. CATCHPOLE: The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. Amer. J. Anat. **85**, 457—522 (1949).
GIBIAN, H.: Der Beitrag des Chemikers zur Struktur- und Funktionsaufklärung der mesenchymalen Grundsubstanz mit besonderer Bezugnahme auf die Hyaluronidase und ihre Substrate. In Capillaren und Interstitium, S. 107—117. Stuttgart 1955.

Goldmann, E. E.: Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der „vitalen Färbung". Tübingen 1909.
— Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Beitrag zur Physio-Pathologie des Plexus chorioideus und der Hirnhäute. Abh. preuß. Akad. Wiss., phys.-math. Kl. **1**, 1—60 (1913).
Gomori, G.: Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **42**, 23—26 (1939).
— The distribution of phosphatase in normal organs and tissues. J. cell. comp. Physiol. **17**, 71—83 (1941).
Greef, R. v.: Die mikroskopische Anatomie der Sehnerven und der Netzhaut. v. Graefe-Saemisch' Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Bd. 1. 1900.
Held, H.: Über die Neuroglia der menschlichen Großhirnrinde. Mschr. Psychiat. Neurol. **26**, Erg.-H. 360—416 (1909).
His, W.: Über ein perivaskuläres Kanalsystem in den nervösen Zentralorganen. Z. wiss. Zool. **15**, 127—141 (1865).
Hort, W., u. H. Hort: Beiträge zur Histochemie der Blutgefäßendothelien und der Capillargrundhäutchen. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 591—615 (1958).
Kikai, K.: Über die Vitalfärbung des hinteren Bulbusabschnittes. Arch. Augenheilk. **103**, 541—553 (1930).
Kolmer, W.: Die Netzhaut (Retina). In v. Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 3/II. 1936.
Kroon, D. B.: Phosphatase and formation of protein-carbohydrate complexes. Acta anat. (Basel) **15**, 317—238 (1952).
Krückmann, E.: Über die morginale Glia und die perivaskulären Lymphbalmen der Netzhautcapillaren. Z. Augenheilk. **37**, 1—25 (1917).
Kühnau, J.: Steuerungsmechanismus für den Stoffaustausch durch die Capillarwand. In Capillaren und Interstitium, S. 99—106. Stuttgart 1955.
Landow, H., E. A. Kabat and W. Newman: Distribution of alkaline phosphatase in normal and neoplastic tissues of the nervous system. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **48**, 518—530 (1942).
Maeda, J.: Electron microscopy of the retina vessels. I. Human retina. Jap. J. Ophthal. **3**, 37—46 (1959).
Marchesani, O.: Die Morphologie der Glia im Nervus opticus und in der Retina, dargestellt nach den neueren Untersuchungsmethoden und Untersuchungsergebnissen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **117**, 575—605 (1926).
Mayer, St. E., and J. A. Bam: Localization of the hemato-encephalic barrier with fluorescent quaternary acridones. J. Pharmacol. exp. Ther. **118**, 17—25 (1956).
Maynard, E. A., R. L. Schultz and D. C. Peace: Electron microscopy of the vascular bed of the rat cerebral cortex. Amer. J. Anat. **100**, 409—434 (1957).
Meyer, K.: The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. Physiol. Rev. **27**, 335—359 (1947).
Millen, J. W., and D. H. W. Moollam: The reticular perivascular tissue of the central nervous system. J. Neurol. Psychiat. N.S. **17**, 286—294 (1954).
Nagel, A.: Die mechanischen Eigenschaften der Capillarwand und ihre Beziehungen zum Bindegewebslager. Z. Zellforsch. **21**, 376—387 (1934).
Niessing, K.: Zur funktionellen Histologie der Hirncapillaren. Anat. Anz. **97**, Erg.-H. 42—60 (1950).
— Über den histologischen Aufbau der Blut-Hirnschranke. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 485—498 (1952).
—, u. H. Rollhäuser: Über den submikroskopischen Bau des Grundhäutchens der Hirncapillaren. Z. Zellforsch. **39**, 431—446 (1954).

Oguchi, Ch., u. K. Majima: Über die Verteilung der carminaufspeicherungsfähigen Zellen im Auge bzw. Gliazellen und Ganglienzellen in der Retina. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **111**, 440—445 (1923).

Palm, E.: On the occurrence in the retina of conditions corresponding to the blood brain barrier. Acta ophthal. (Kbh.) **25**, 1—35 (1947).

Patek, P. R.: The perivascular spaces of the mammalian brain. Anat. Rec. **88**, 1—24 (1944).

Pfuhl, W.: Physiologische Anatomie der Blutcapillaren. Z. Zellforsch. **20**, 390—416 (1933).

Pioch, W.: Über die Darstellung saurer Mucopolysaccharide mit dem Kupferphthalocyaninfarbstoff Astrablau. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 337—346 (1957).

Plenk, H.: Über argyrophile Fasern (Gitterfasern) und ihre Bildungszellen. Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch. **27**, 302—412 (1927).

Policard, A.: Sur la structure et le fonctionnement inframicroscopiques de la substance conjonctive. Presse méd. **59**, 1341—1344 (1951).

— Position actuelle du probleme de la substance fondamentale conjonctive. Presse méd. 343—345 (1954).

Rados, A.: Die Ausscheidung von intravenös injiziertem Carmin und Trypanblau am Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **85**, 381—392 (1913).

Reis, J. L.: Phosphatase activity in the ocular tissue. Brit. J. Ophthal. **35**, 149—152 (1951).

— Histochemical localization of alkaline phosphatase in the retina. Brit. J. Ophthal. **38**, 35—38 (1954).

Scharrer, E.: A technique for the demonstration of the blood vessels in the developing central nervous system. Anat. Rec. **107**, 319—328 (1950).

Schmid, H.: Beitrag zur Frage der Bluthirnschranke. Arch. Psychiat. Nervenkr. **95**, 303—320 (1931).

Schnaudigel, O.: Die vitale Färbung mit Trypanblau am Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **86**, 93—105 (1913).

Schwalbe, G.: Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihre Begrenzungen. Arch. mikr. Anat. **6**, 1—61, 261—362 (1870).

Sorsby, A.: Vital staining of the retina. Brit. J. Ophthal. **23**, 20—24 (1939).

Spatz, H.: Untersuchungen über Stoffspeicherung und Stofftransport im Nervensystem. Z. ges. Neurol. Psychiat. **89**, 130—137 (1924).

— Versuche zur Nutzbarmachung der E. Goldmannschen Vitalfarbstoffversuche für die Pathologie des Zentralnervensystems. Allg. Z. Psychiat. **80**, 285—288 (1934a).

— Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stofftransport zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Arch. Psychiat. Nervenkr. **101**, 267—358 (1934b).

Thiel, R.: Der Diabetes mellitus ein Gefäßproblem? Bücherei des Augenarztes, H. 25. Beitr. Klin. Mbl. Augenheilk. Stuttgart 1956.

Warren, S., and Ph. M. le Compte: The pathology of diabetes mellitus, 3. Aufl. Philadelphia 1952.

Wassermann, F.: Electron microscope study of the submicroscopic network of fibrils as a component of connective tissue. Anat. Rec. **111**, 145—170 (1951).

— The intercellular components of connective tissue: Origin, structure and interrelationship of fibers and ground substance. Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch. **35**, 240—333 (1956).

Wesselkin, P. N.: Versuche über die Durchlässigkeit der Gefäße des Auges und Gehirns für saure und basische Farbstoffe. Z. ges. exp. Med. **72**, 90—98 (1930).

Winterstein, H.: Die Bluthirnschranke. In problems of the modern physiology of the nervous and muscle system. Acad. Scie. Georgian SSR. **1956**, 555—563.
Wislocki, G. B., and E. W. Dempsey: The chemical cytology of the choriod plexus and blood brain barrier of the rhesus monkey (Macaca mulatta). J. comp. Neurol. **88**, 319—346 (1948).
—, and E. H. Leduc: Vital staining of the hemato-encephalic barrier with silver nitrate and trypan blue and cytological comparisons of the neurohypophysis, pineal body, areae postremae, intercolumnar tubercle and supraoptic crest. J. comp. Neurol. **96**, 371—414 (1952).
Wolff, E.: The anatomy of the eye and orbit, 4. Aufl. London 1954.
Wolter, J. R.: The astroglia of the human retina and other glial elements of the retina under normal and pathologic conditions. Amer. J. Ophthal. **40**, 88—99 (1955a).
— The cells of remak and the astroglia of the normal human retina. A.M.A. Arch. Ophthal. **53**, 832—838 (1955b).
— Die Struktur der Papille des menschlichen Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 268—276 (1956).
— Perivascular glia of the blood vessels of the human retina. Amer. J. Ophthal. **44**, 766—773 (1957).

Professor Dr. Max Clara,
Histologisch-Embryologisches Institut der Universität,
Istanbul-Beyazit, Türkei

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 464—480 (1961)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Akademie Erfurt
(Direktorin: Prof. Dr. E. Schmöger)

Beitrag zur Messung der Corticalzeit

Von

Winfried Müller

Mit 7 Textabbildungen

1. Messungen an Gesunden

Als *Corticalzeit* wird die Zeit bezeichnet, die zwischen einem gesetzten Lichtreiz und dem Erscheinen einer elektrischen Antwort im occipitalen Cortex verstreicht. Sie benennt also die Wegdauer der Erregung von Reizeintritt in das Auge durch Sehnerv und Sehbahn bis zur Gegend der Fissura calcarina.

(Die *Retinalzeit* umfaßt den Zeitabschnitt zwischen Lichtblitz und der Antwort der Retina im ERG. Es bleibt nur noch die Retino-Corticalzeit zu erwähnen, die von der Antwort der Retina im ERG bis zur Antwort des occipitalen Cortex im EEG gemessen wird. Anders gesagt: Die *Retino-Corticalzeit* ist die Differenz zwischen der Cortical- und Retinalzeit.)

Gelingt es, diese Zeit mit Sicherheit zu bestimmen, so sind wir in der Differentialdiagnostik der Erkrankungen von Sehnerv und Sehbahn ein gutes Stück weitergekommen. Es wäre z. B. denkbar, daß eine retrobulbäre Neuritis mit einer verlängerten Leitungszeit des N. opticus einhergeht. Mit Hilfe der Bestimmung der Corticalzeit könnte diese Erkrankung dann in vielen Fällen in ihrem Beginn zu erfassen oder auszuschließen sein. Beides wäre für die einzuleitenden Maßnahmen von großem Wert. Wie oft kommen Patienten mit schlechtem Visus bei ophthalmoskopisch normalen Befunden, wie oft Gutachtenfälle, bei denen die Ursache der Sehverschlechterung offen bleiben muß! Eine genau zu bestimmende Corticalzeit würde hier sicher in manchen Fällen Klarheit bringen, denn die theoretische Erwägung ist doch folgende: Ein normal leitender Nerv zeigt eine normale Corticalzeit, ein Nerv, der geschädigt ist, muß eine verzögerte Leitung aufweisen und damit auch eine verlängerte Corticalzeit.

Mit diesem Problem beschäftigten sich schon Forscher über 20 Jahre! Fischer und Kornmüller in Deutschland, in England Bartley, um nur einige zu nennen. Ihre Versuche erfolgten ausschließlich an Tieren. In den letzten Jahren haben die ausgezeichneten Arbeiten von Monnier u. Mitarb. Aufsehen erregt. Durch ihre Versuchsanordnung und ihre Ergebnisse haben sie das Problem erneut in den Vordergrund gestellt.

Dies sind wohl auch die ersten Arbeiten, die über Versuche an Menschen berichten.

Monnier bezeichnet die Antwort des occipitalen Cortex im Bereich des Sehzentrums als eine komplexe Aufeinanderfolge von elementaren Aktionspotentialen und Wellen. Er benennt die Reihenfolge der Wellen mit den Buchstaben b, c, d und e (Abb. 1). Dabei wird die b-Welle des ERG durch die b-Welle des EEG mehr oder weniger reproduziert. Nach Monnier gilt es als gesichert, daß die b-Welle aus afferenten Impulsen des N. opticus besteht. Nur das frühe „b" ist als Ausdruck des lokalen „on effect" zu bezeichnen. Jedoch soll die b-Welle nicht immer zu finden

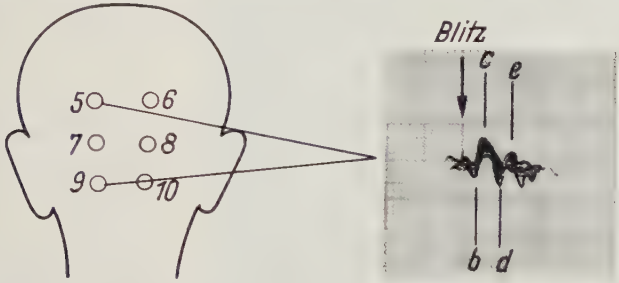


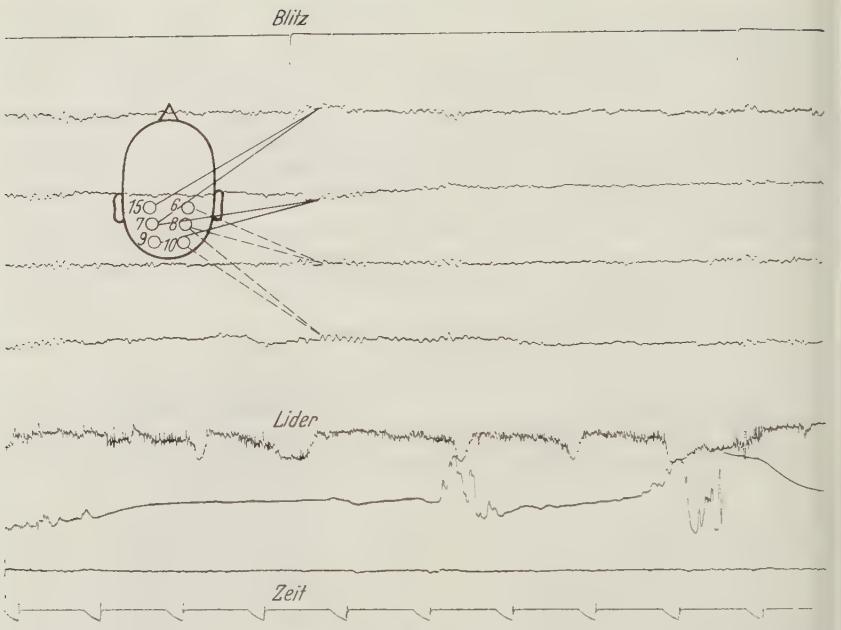
Abb. 1. Abl. 19/59, Occipitales EEG, Elektroden 5—9, Blitz 100 Ws, Papiergeschwindigkeit 30 mm/s. (In der Abbildung werden 100 ms durch 3 Kästchen wiedergegeben. In der Höhe geben 3 Kästchen 21 mV an). b-Anfang 33 ms; b-Culmination 67 ms; c-Welle 100 ms; d-Welle 167 ms; e-Welle 216 ms. Die Ableitung erfolgte supra-protuberantiell. Beispiel für normale Corticalzeit

sein. Zeitweilig sei die außerordentlich konstante c-Welle das einzige Zeichen. Bei den uns vorliegenden Ableitungen haben wir die b-Welle jedoch immer gesehen.

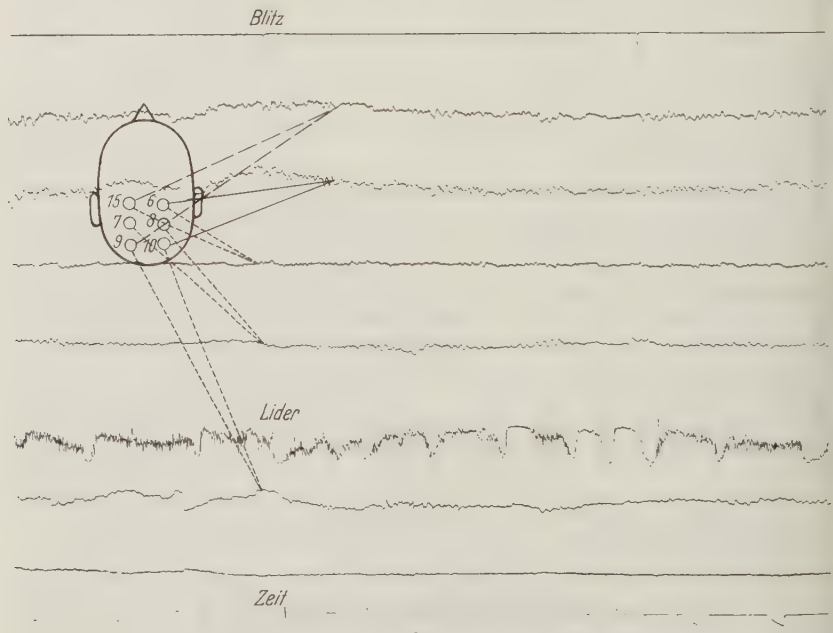
Wir benutzten folgende Versuchsanordnung: Das EEG wird durch ein direkt schreibendes, acht-kanaliges EEG-Gerät registriert. Der Lichtreiz erfolgt durch einen Elektronenblitzer für hohe Intensitäten. Wir blitzen mit 50 und 100 Ws. Zwar lassen sich auch die Ergebnisse mit niedrigeren Intensitäten erzielen (s. Abb. 7: Blitzintensität 1,5 Ws), jedoch sind die Antworten offenbar nicht so häufig zu erkennen wie bei Reizen mit höheren Ws. Im Gegensatz zu Monnier leiten wir am sitzenden Patienten ab und nur supraprotuberentiell. Die infraprotuberentiellen Ableitungen ergaben zu viele Störströme. Bevorzugt wird bipolar angegriffen, die unipolaren Ableitungen haben bisher keine besseren Antworten erkennen lassen. Die Elektroden werden durch die Kornmüller-Haube getragen, zugleich werden die Augen- und Lidbewegungen als Oculogramm mitgeschrieben. Wir benutzten eine Zeitschreibung von 30 mm/s und 60 mm/s. Die Ableitung erfolgt nach 15 min Dunkeladaptation. Über die Anordnung der Elektroden gibt Abb. 2 und 3 Auskunft.

Wir berichten über 15 occipitale EEG bei Gesunden. Das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 35 Jahren.

Antworten des occipitalen Cortex sind im EEG nur dann zu verwerten, wenn die Antworten in einer Ableitung immer wiederkehren. Einzelne Antworten müssen unberücksichtigt bleiben.



a



b

Abb. 2a u. b. Darstellung der benutzten Standard-Ableitungen

Nach unseren bisherigen Ergebnissen ist es schwer, eine Prozentzahl zu nennen, die angibt, in wie vielen Fällen überhaupt eine Antwort des occipitalen Cortex abgeleitet werden kann. Offenbar aber sind mehr als die Hälfte, unter sehr günstigen Umständen fast $^2/_3$ brauchbar. Bei der Auswertung werden die Antworten des Cortex übereinander gezeichnet und dann ausgemessen. Die Tabelle 1 spiegelt die Werte in ms wieder, die bis zum Erscheinen der einzelnen Wellen verstreichen.

Abb. 3. Anordnung der Elektroden

Wir haben den Anfang der b-Welle bei fast regelmäßig 33 ms nach Beginn des Blitzreizes gemessen. Dieser Zeitpunkt ist sehr exakt bestimmbar. Zeitliche Verschiebungen kommen kaum vor. Die Culmination der b-Welle (in der Tabelle als b-cul aufgeführt) liegt zwischen 67 und 73 ms. Die c-Welle soll die konstanteste Erscheinung der occipitalen Antwort sein. Sie ist aber in ihrer Form breiter als die b-Welle. Zeitweilig weist sie ein Plateau anstelle einer Spitze auf. Sie ist dennoch zeitlich ausreichend festzulegen. Die c-Welle zeigt nach 100—116 ms ihre Culmination. Eine Verschiebung ihrer Culmination bis auf 133 ms vom Beginn des Blitzreizes gemessen, muß noch als normal betrachtet werden, nicht 143 ms, wie wir früher angegeben haben. Wir haben auch die d-Welle gemessen, ihre Zeit: 167—200 ms nach Beginn des Lichtreizes. In einigen Ableitungen erscheint sie aber auch früher. Die weiteren Wellen gehen im Hirneigenrhythmus unter. Sie treten nur vereinzelt auf.

Sichere Unterschiede bei abgedecktem rechten oder linken Auge haben wir nicht gefunden. Auch die binocularen Zeiten zeigen keine Differenz zu den gesonderten, durch monoculare Reizung gewonnenen Ableitungen.

Tabelle 1. *Ergebnisse der 15 occipitalen EEGAbleitungen von Gesunden*

Nr.	Abl.	Zeitliches Erscheinen der Wellen in ms					Höhe der Wellen in Mikro-V		
		b-Anfang	b-cul	c	d	e	b	c	d
1	5—7 6—4 5—4	33	67	100	183		14	14	7
3	7—9 10—8 5—9	33	67—73	133	200		11—14	14	<7—14
4	5—7 24—25 6—8	33	67	100—133	167—183		11—14	14	<7—14
5	6—8 8—10	33	50—67	100—133	183		<7—14	7—18	<7
9	5—7 6—8	33	50—67	73—116	167—183		7	21	<7
10	5—7 7—9 10—8 9—5	33	50	73—100	133—150		<7	28	7
11	7—9 9—8 5—9	33	50—67	100—133	167—200	217	7	7—14	<7—14
15	7—9 7—8 5—9	33	67	73—100	133—167		7	11—28	<7
16	6—8 8—10	33	50—67	100—133	167—200		14	14	7
18	15—7 7—9 6—8 8—10 6—10 16—9	33	50—67	100—133	183—200		<7—11	7—14	7
19	15—7 7—9 17—9 6—10 15—9	33	50—67	73—100	167—183		<7—11	7—14	7
12	5—7 8—10 5—9 6—10	33	50—67	100	183—200		<7	7—14	7
36	5—7 5—9 7—9 6—10 8—10	33	50—67	100—116	167		7—14	14—28	<7—14
49	6—8 8- 10	33	67	100—116	167		<7	<7	7

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Abl.	Zeitliches Erscheinen der Wellen in ms.					Höhe der Wellen in Mikro-V		
		b-Anfang	b-cul	c	d	e	b	c	d
51	5—7 7—9 6—8 8—10 5—9 6—10	nicht zu bestimmen	67—74	100—133	167—183		< 7	7	< 7

Die unter „Abl." angegebenen Zahlen geben die Anordnung der Elektroden in der jeweiligen ausgewerteten Ableitung wieder.

b-cul = Culmination der b-Welle. Die Wellen c, d, e werden im Culminationspunkt gemessen.

Die Ergebnisse von Monnier liegen etwa in der gleichen Größenordnung ohne gröbere Abweichungen, lediglich die d-Welle erscheint nach seinen Angaben früher.

2. Messungen an Patienten mit Stauungspapillen

Für die freundliche Überlassung von Krankengeschichten danken wir Herrn Prof. Dr. Becker, Direktor der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie, sowie Herrn Dozent Dr. med. habil Usbeck, Oberarzt dieser Klinik.

Die mitgeteilten histologischen Befunde, sowie Obduktionsbefunde stammen aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie. Für die liebenswürdige Überlassung danken wir Herrn Prof. Dr. Güthert.

Unter den gleichen Bedingungen haben wir Patienten mit Stauungspapillen abgeleitet. Wir berichten über 16 Patienten mit insgesamt 30 occipitalen EEG. Der jüngste unserer Patienten war sieben Jahre, der älteste 60 Jahre. In der Tabelle 2 sind die wesentlichen Daten der Patienten bezüglich Alter, Visus, Gesichtsfeld einschließlich Blindem Fleck und Fundus zusammengestellt. Außerdem enthält die Tabelle die Diagnosen, sowie die Corticalzeiten.

Interessant sind besonders die Fälle, die eine verlängerte Corticalzeit aufweisen (in der Tabelle, Fall 1—9). Eine ganz kurze Zusammenfassung der Krankengeschichten dieser Patienten wird im Folgenden gegeben.

Fall 1 (60/60). Es handelt sich um einen elfjährigen Jungen, der vor fünf Jahren eine Poliomyelitis durchgemacht hatte und neurologisch noch Restzustände aufwies. Augenärztlicherseits wurde bei normaler Funktion der Verdacht auf eine beginnende Stauungspapille erhoben. Die Tumorfahndung verlief negativ.

Die auffallend verlängerte Corticalzeit könnte als Ausdruck eines raumverdrängenden intrakraniellen Prozesses oder aber als Schädigung des Gehirnes durch die Poliomyelitis aufgefaßt werden.

Fall 2 (41/60). Die 19jährige Patientin wurde mit linksseitiger Hemiparese eingeliefert. Der Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor ließ sich bei der Probetrepanation nicht sichern. Aus dem gesamten Befund wurde eine lokale Encephalitis mit lokalen Durchblutungsstörungen diagnostiziert.

Tabelle 2. *Die Werte für die Corticalzeit sind berechnet und auf volle ms*

Fall	Abl.	Pat.	Geschl.	Alter in Jahren	Visus	Campus	Blinder Fleck	Fundi
1	60/60	R.W.	♂	11	1,0 bds.	konz. Ein-engung	normal	re. nasal unscharf, li. 1 dptr. Prominenz
2	41/60	G. S.	♀	19	1,0 bds.	normal	normal	bds. 1 dptr. Prominenz
3	92/60	C. S.	♀	50	1,0 bds.	ein-geengt	ver-größert	bds. 1 dptr. Prominenz
4	74/60	M. J.	♀	15	1,0 bds.	normal	normal	li. 1 dptr. Prominenz
4a	82/60							
5	76/60	R. B.	♂	36	1,0 bds.	normal	ver-größert	bds. bis 2 dptr. Prominenz
6	50/60	G. L.	♂	7	1,0 bds.	normal	—	bds. beg. Stp.,
6a	80/60			8	1,0 bds.	normal	—	re. nasal unscharf, li. bis 1 dptr. Prominenz
7	54/60	R. G.	♀	46	re. 0,4 li. 0,15	re. Ø li. eingeengt	—	re. bis 5 dptr. Prominenz, li. bis 3 dptr. Prominenz
	54a/60							
7a	87/60				re. Licht. li.0,3/15	re. Ø li. Rest	—	bds. Atrophie
8	44/60	E. P.	♂	50	re. 0,9 li. 0,2	normal	normal	bds. bis 3 dptr. Prominenz
8a	46/60							
8b	84/60				re. 1,0 li. 0,4	normal	normal	bds. unscharfe Papillen
9	89/60	H.W.	♂	30	bds. 1,0	normal	re. vergrößert li. normal	re. bis 4 dptr. Prominenz, li. bis 2 dptr. Prominenz
10	52/60	H.W.	♀	45	bds. 1,0	normal	normal	re. beg. Stp., li. Atrophie
11	93/60	R. P.	♂	14	bds. 1,0	normal	normal	bds. bis 3 dptr. Prominenz
12	83/60	M.V.	♂	34	bds. 10,	normal	normal	re. bis 3 dptr. Prominenz, li. bis 1 dptr. Prominenz
13	59/60	H. K.	♂	18	bds. 1,0	normal	normal	re. bis 3 dptr. Prominenz, li. bis 4 dptr. Prominenz zurückgebildet
13a	70/60							

abgerundet. Entsprechend ist mit den Werten für mV verfahren worden

Diagnose	Corticalzeit in ms					Wellenhöhe in mV		
	b-A	b-cul	c	d	e	b	c	d
keine Klärung	67	73—100	167	233—250	332	29	36	21
Encephalitis, ztr. Durchblutungsstörungen	67	83—100	167—183	233	—	14	28	14
Hirnstammtumor	83	100	133—150	217	—	7	14	7
keine Klärung	—	100	150	200	—	7	14	
	33	66	117	200	—	7	14	21
Hirnmetastasen li.	100	133—167	267	330	—	21	28	14
keine Klärung	33	67—83	167	200	—	21	35	14—21
	33	67—83	167	217	250	35	42	7—14
Meningiom ante op.,	100	133	233	330	440	35	42	14
Meningiom post op.	100	108—116	150—167	217	—	7	21	7—14
apoplektische Blutung	50	83—100	200—233	300—330	—	42	35	7 -14
	50—67	100	167	200	—	14	14	7—14
Olfaktorius meningiom	50	83—100	150—167	217	—	7	7	7
keine Klärung	33	67	133	167—183	—	7	14	7
Cyste	33	67	100	150	—	7	35	7
keine Klärung	33	67	100—116	200	—	7	14	7
ante op. subdurales Hämatom	33	67	100	200	—	7	14	7
post op.	33	67	100	200	—	7	14	7

Tabelle 2

Fall	Abl.	Pat.	Geschl.	Alter in Jahren	Visus	Campus	Blinder Fleck	Fundi
14	73/60	R. H.	♂	57	bds. 1,0	normal	normal	bds. bis 1 dptr. Prominenz
15	66/60	H. B.	♀	53	bds. 0,2 Cat. incip.	normal	normal	bds. beg. Stp.
16		B. K.	♀	17	bds. 1,0	normal	vergrößert	bds. bis 5 dptr. Prominenz

Abl. = Ableitungsnummer des jeweiligen occipitalen EEG. b-A = Anfang der am Culminationspunkt gemessen.

Augenärztlicherseits fand sich beiderseits eine Stauungspapille von 1 Dioptrie. Die Funktion war normal, die Corticalzeit verlängert.

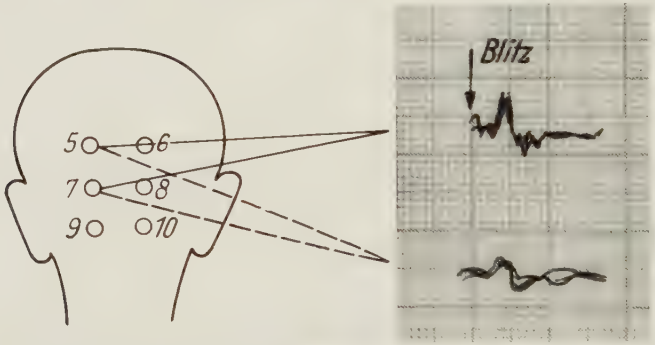


Abb. 4. Occipitales EEG: Blitz 50 Ws; Papiergeschwindigkeit 30 mm/s. (In der Abbildung werden 100 ms durch 3 Kästchen wiedergegeben. In der Höhe geben 3 Kästchen 21 mV an.) Patient M. J., Fall 4, Abl. 74/60; 82/60. Linksseitige Stauungspapille von 1 dptr. Prominenz (Ursache konnte nicht geklärt werden, da der Vater jede spezielle Untersuchung ablehnte.) *Obere Kurve:* 74/60 15. 7. 60. b-Anfang ist nicht sicher zu bestimmen. b-Culmination liegt bei 100, c bei 150 ms, d bei 200 ms. *Untere Kurve:* 82/60, 29. 7. 60. Nur 14 Tage später, jetzt aber eingetretene Normalisierung! b-Anfang bei 33, b-Culmination bei 66 ms, c bei 133, d bei 210 ms. Auffallend ist der nun wieder flache Kurvenverlauf in der unteren Ableitung!

Fall 3 (92/60). Die 50jährige Patientin litt an linksseitiger Coordinationsstörung und psychischer Verlangsamung. Seh- und Hörverschlechterung wurden angegeben. Der Tumorverdacht wurde bei der Obduktion bestätigt. Es wurde ein Stammhirntumor gesichert.

Augenärztlicherseits fand sich ein normaler Visus. Das periphere Gesichtsfeld war eingeengt, der Blinde Fleck vergrößert. Die Stauungspapillen hatten eine Prominenz von 1 Dioptrie, die Corticalzeit war verlängert.

Fall 4 (74/60, 82/60) Abb. 4. Die 15jährige Patientin litt an Übelkeit und Kopfschmerzen. Sie gab Doppelbilder beim Blick nach links an. Die neurologische Untersuchung verlief ergebnislos.

Eine Stauungspapille von 1 Dioptrie Prominenz links wurde ophthalmologischerseits festgestellt. Das Gesichtsfeld und der Blinde Fleck waren normal.

(Fortsetzung)

Diagnose	Corticalzeit in ms					Wellenhöhe in mV		
	b-A	b-cul	c	d	e	b	c	d
keine Klärung	33	67	100	167	—	7	7	
keine Klärung	33	67	100	150	—	14	14	7
keine Klärung	33	67	150	150	—	14	14	7

b-Welle. b-cul = Culmination der b-Welle. Die c-, d-, und e-Welle werden ebenfalls

Das abgeleitete EEG zeigte eine *verlängerte Corticalzeit.*

Da die Eltern jede weitere Untersuchung ablehnten, wurde die Patientin entlassen.

Bei der Entlassung zeigte das EEG jetzt eine *normale Corticalzeit*!

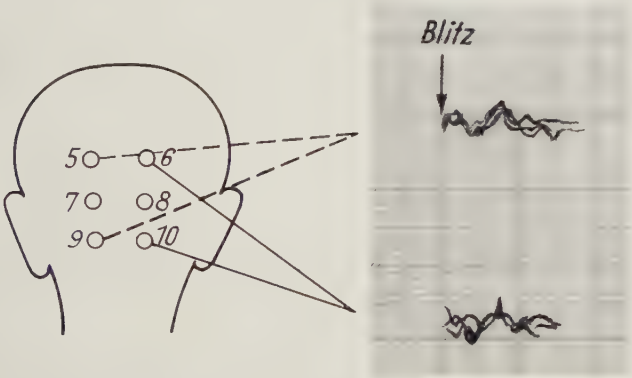


Abb. 5. Occipitales EEG: Blitz 100 Ws; Papiergeschwindigkeit 30 mm/s. (In der Abbildung werden 100 ms durch 3 Kästchen wiedergegeben. In der Höhe geben 3 Kästchen 21 mV an.) Patient R. B., Fall 5, Abl. 76/60; 20. 7. 60. Extrem verlängerte Corticalzeit bei Hirntumor mit Stauungspapillen. Prominenz bis 2 dptr. Visus beiderseits 1,0; Gesichtsfelder normal, Blinder Fleck vergrößert. Ableitung vor der Operation

Fall 5 (76/60). Der 36jährige Patient litt seit dem Frühjahr 1959 an Kopfschmerzen und Schwindel. Die internistische Behandlung erfolgte unter der Diagnose: Kreislaufstörungen. Später erfolgte genaue neurologische Untersuchung (Universitäts-Nervenklinik Jena). Der Verdacht auf einen prasaggitalen Hirntumor wurde erhoben, der Patient zur Operation eingeliefert. Am 25. 7. 60 wurde bei der Operation links frontal ein mandarinengroßer Tumor entfernt. Die histologische Untersuchung stellte eine solide Carcinommetastase fest. Bei der Obduktion wurden zahlreiche Lymphknoten-Metastasen, eine Kleinhirn-Metastase und Blutungen im Knie des Balkens gefunden.

Augenärztlicherseits fand sich ein vergrößerter Blinder Fleck, sonst normales Gesichtsfeld und voller Visus. Die Stauungspapille zeigte eine Prominenz von 1—2 Dioptrien. Die Corticalzeit war extrem verlängert! (Abb. 5).

Fall 6 (50/60). Bei dem siebenjährigen Patienten stellte sich nach einer Bronchitis Erbrechen und Schwindel ein. Dazu gesellten sich Sehstörungen und Kopfschmerzen.

Ophthalmologischer Befund: das periphere Gesichtsfeld war ohne Einschränkungen, der Blinde Fleck nicht anzufertigen und der Visus voll. Der Fundus ließ rechts eine nasal unscharfe Papille erkennen, links war die Begrenzung insgesamt unscharf. Es bestand eine Hyperämie und eine nicht meßbare Prominenz. Ein Tumor konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Corticalzeit war verlängert, wobei jedoch die b-Welle rechtzeitig einsetzte, ihre Culmination aber bereits deutliche Verlängerung erkennen ließ. (März 1960.) Bei der Kontrolluntersuchung im Mai 1960 war der Fundus rechts wie beschrieben, links fand sich eine Prominenz von 1 Dioptrie und Blutungen. Die erneute Tumorfahndung verlief ergebnislos.

Die Corticalzeit war auch bei erneuter Kontrolle verlängert.

Fall 7 (54/60, 87/60) Abb. 6. Die 46jährige Patientin äußerte im Januar 1959, starke Kopfschmerzen zu haben. DieBeschwerden nahmen zu. Im September 1959 erfolgte Aufnahme in der Augenklinik. Der Visus war zu der Zeit voll, das periphere Gesichtsfeld nicht eingeschränkt, der Blinde Fleck aber war vergrößert. Rechts wies die Stauungspapille ein Prominenz von 1 und links von 2 Dioptrien auf. Die Patientin wurde zur speziellen Diagnostik verlegt, verließ aber gegen Revers die Klinik. Im Januar 1960 kam sie erneut zur Kontrolle in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Jetzt zeigten die Stauungspapillen rechts eine Prominenz von 4—5, links von 3 Dioptrien. Die Gesichtsfelder waren nur schwer zu perimetrieren. Rechts war lediglich der temporal obere Quadrant und eine Hälfte des temporal unteren Quadranten erhalten. Links machte die Patientin keine Angaben, auch der Blinde Fleck ließ sich nicht perimetrieren.

Das occipitale EEG zeigte eine erheblich verlängerte Corticalzeit.

Es erfolgte sofortige Verlegung in die Neuro-Chirurgische Abteilung der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie Erfurt. Bei der Operation wurde ein großes blutreiches Meningiom über und in der rechten Tentoriumshälfte entfernt.

Postoperativ betrug der Visus rechts nur noch 0,5/15, links bestand Amaurose. Das Gesichtsfeld rechts zeigte nur noch einen Rest von 40°, der sich im temporal oberen Quadranten ausbreitete.

Die Corticalzeit war verlängert, aber nicht mehr so stark wie vor der Operation. Sie zeigt eine deutliche *Tendenz zur Normalisierung.*

Fall 8 (44/60, 46/60, 84/60). Der 69jährige Patient verspürte in den Abendstunden des 21. 4. 60 plötzlich heftige ruckartige Kopfschmerzen links, zu dem gesellten sich Erbrechen, Schwindel und Zittern.

Augenärztlicherseits fand sich eine Abducensparese rechts. Das Sehvermögen betrug rechts 0,9 links 0,2. Der Blinde Fleck und das Gesichtsfeld waren normal. Die Stauungspapillen zeigten eine Prominenz von 2—3 Dioptrien.

Die Corticalzeit war verlängert.

Die genaue Durchuntersuchung in der Neuro-Chirurgischen Abteilung ließ ein Apoplexie occipital links vermuten. Dadurch traten vorübergehend Hirndruckerscheinungen auf. Die Befunde besserten sich eindeutig. Bei der Kontrolluntersuchung war die Papille rechts und links etwas unscharf und prominent. Das Sehvermögen rechts betrug 1,0, links 0,4.

Die Corticalzeit war verlängert, obwohl auch hier gegenüber der ersten Ableitung eine Tendenz zur Normalisierung deutlich ist. Insbesondere trifft das auf die c-Welle zu, die erheblich früher erscheint, während die d-Welle schon normal ist!

Fall 9 (89/60). Der 30jährige Patient litt seit dem 26. 11. 58 unter epileptischen Anfällen. Die Untersuchung mit Hilfe der Arteriographie zeigte eine Tumorfärbung

zu beiden Seiten der Medianlinie von Kinderfaustgröße, glatter Begrenzung im Vorderhirn. Die Verdachtsdiagnose lautete Olfaktoriusmeningiom. Der Tumor wurde total extirpiert.

Ophthalmologisch fand sich eine Stauungspapille rechts bis 4, links bis 2 Dioptrien. Der Visus war voll. Das periphere Gesichtsfeld zeigte normale Begrenzung. Der Blinde Fleck war rechts vergrößert.

Wir fanden eine verlängerte Corticalzeit. Der Patient kam 8 Tage nach der Operation ad exitum, so daß postoperativ keine Ableitung angefertigt werden konnte.

Die 16 Patienten teilten sich in sieben Frauen und neun Männer auf. Bei den 16 Patienten fanden wir insgesamt neun Verlängerungen (fünf Männer, vier Frauen). Siehe Tabelle 3.

Tabelle 3. *Verteilung der neun verlängerten und sieben normalen Corticalzeiten auf Männer und Frauen*

		Verlängerung der Corticalzeit	Normale Corticalzeit
Patienten	16	9	7
Männer	9	5	4
Frauen	7	4	3

Tabelle 4 zeigt, daß bei den Patienten mit verlängerter Corticalzeit viermal ein Tumor, einmal eine Blutung, einmal eine Encephalitis nachgewiesen wurde, während bei drei Patienten die Ursache der Stauungspapille nicht erkannt wurde, d.h. der Fall 4 lehnte jegliche genaue Durchuntersuchung ab, während Fall 1 und 6 auch bei genauer Durchuntersuchung keinen Anhalt für ein Tumorgeschehen zeigten. Von den sieben Patienten mit normaler Corticalzeit wurde ein-

Tabelle 4. *Das Krankheitsgeschehen wird den Corticalzeit-Gruppen zugeordnet*

	Tumor	Blutung	Encephalitis	Keine Ursache	Summe
Bei Patienten mit verlängerter Corticalzeit fanden wir	4	1	1	3	9
Bei Patienten mit normaler Corticalzeit fanden wir	1	1	keine	5	7

mal ein subdurales Hämatom, einmal eine Cyste als Ursache der Stauungspapille angeschuldigt, fünfmal konnte die Ursache nicht ermittelt werden.

Die Verlängerung im occipitalen EEG fällt besonders stark bei der b-Welle auf. Das gilt sowohl für den Anfang der b-Welle, als auch für ihre Culmination. Oft ist die c-Welle erst gering verlängert, wenn schon eine eindeutige Verlängerung der b-Welle zu erkennen ist. Auch in der d-Welle spiegeln sich deutliche Verlängerungen.

Besprechung

1. Wir haben bei Patienten mit Stauungspapillen verlängerte oder normale Corticalzeiten gemessen.

2. Bei den von uns gefundenen Verlängerungen der Corticalzeiten waren Visus und peripheres Gesichtsfeld in der überwiegenden Zahl normal.

Anders verhielt es sich, setzten wir die Corticalzeit in Beziehung zum Blinden Fleck.

Von den neun Patienten mit verlängerter Überleitungszeit hatten nur drei einen normalen, vier aber einen vergrößerten Blinden Fleck, während er sich bei zwei Patienten nicht perimetrieren ließ. Davon hatte Fall 7 so starke Gesichtsfeldausfälle, daß sie das Gebiet des Blinden Fleckes überlagerten, bei Fall 6 handelte es sich um einen 7—8jährigen Jungen, dessen Angaben nicht verwertbar waren.

Tabelle 5. *Überblick über das Verhalten von Visus, peripherem Gesichtsfeld und Blindem Fleck bei Patienten mit verlängerter Corticalzeit und Stauungspapille*

9 Patienten mit verlängerter Corticalzeit	Normal	Verändert
Visus	7	2
Gesichtsfeld .	6	3
Blinder Fleck .	3	4[1]

[1] Zweimal nicht anzufertigen.

Tabelle 6. *Überblick über das Verhalten von Visus, peripherem Gesichtsfeld und Blindem Fleck bei Patienten mit normaler Corticalzeit und Stauungspapille*

7 Patienten mit normaler Corticalzeit	Normal	Verändert
Visus	7	—
Gesichtsfeld . .	7	—
Blinder Fleck .	6	1

Nur bei einem Patienten dieser Gruppe findet sich eine Veränderung des Blinden Fleckes. Der Fall wird in Tabelle 2 unter Nummer 16 ohne EEG-Ableitungsnummer angegeben. Zehn occipitale EEG liegen z.Z. ausgewertet vor. Eine gesonderte Veröffentlichung ist geplant.

Die Vergrößerung des Blinden Fleckes ging in unseren Fällen — bis auf einen (Fall 16, Tabelle 2) — mit verlängerter Corticalzeit einher.

Das gilt auch für die Fälle mit verändertem peripherem Gesichtsfeld und Visusverlusten.

Diese Verhältnisse werden in Tabelle 5 wiedergegeben. Vergleiche hierzu Tabelle 6, die einen Überblick über das Verhalten von Visus, peripherem Gesichtfeld und Blindem Fleck bei Patienten mit Stauungspapillen und normaler Corticalzeit gibt.

3. Durch Zufall hatten fast alle unsere Patienten doppelseitige Stauungspapillen. Aber auch bei einseitiger Stauungspapille haben wir Verlängerungen gefunden. (Fall 1 und 6). Diese Veränderungen waren jedoch bei der gesonderten Reizung des Auges mit Stauungspapille, wie auch des anderen Auges in gleicher zeitlicher Ausdehnung nachzuweisen.

Daraus läßt sich folgern, daß die Verlängerung nicht allein durch die Veränderung der Papillen bedingt wird, sondern, wie zu erwarten, durch Druckschädigung der Sehbahn überhaupt.

4. Der Fall 4 (Abb. 4) spricht sehr für die Möglichkeit der Normalisierung verlängerter Corticalzeit. Vielleicht wird dies noch deutlicher bei

dem Fall 7 (Abb. 6). Die Ableitung 54 und 54a sind vor der Operation angefertigt worden, während die Ableitung 87 (s. dazu Tabelle 2) nach der Operation abgeleitet wurde. Obwohl die Funktion der Augen schlechter geworden ist, zeigt die Corticalzeit Tendenz zur Normalisierung.

5. Die Bestimmung der Retino-Corticalzeit ist selbstverständlich nach Ableitung der Corticalzeit kein Problem. Lehnert und Thieme haben für das ERG nachgewiesen, daß bei Stauungspapillen keine Veränderung der Latenzzeit auftritt.

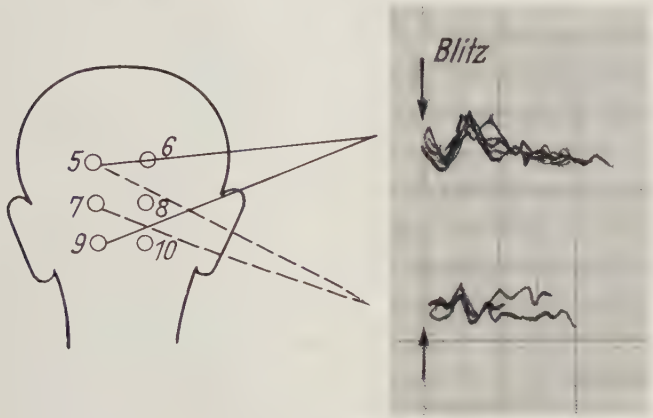


Abb. 6. Occipitales EEG: Blitz 100 Ws; Papiergeschwindigkeit 30 mm/s. (In der Abbildung werden 100 ms durch 3 Kästchen wiedergegeben. In der Höhe geben 3 Kästchen 21 mV an.) Patient R. G., Fall 7, Abl. 54/60; 87/60; *Obere Kurve:* (54/60; 13. 6. 60). Verlängerte Corticalzeit bei Stauungspapille mit Hirntumor vor der Operation. *Untere Kurve:* (87/60; 12. 8. 60). Unter gleichen Ableitungsbedingungen noch immer verlängerte Corticalzeit. Zu beachten ist aber die Tendenz zur Normalisierung! Auffallend der Unterschied der Wellenhöhe. Untere Abl. post op. Jedoch sind die Wellenhöhen beider Kurven in dieser Abbildung nicht genau vergleichbar, da die Ableitung von Elektroden unterschiedlichen Abstands gewonnen wurden

Die Retinalzeit beträgt nach unseren Messungen 25 ms. Der Beginn der normalen b-Welle liegt bei 33 ms. Die normale Retino-Corticalzeit beträgt also 8 ms (Monnier, 10 ms). Abb. 7 zeigt eine verlängerte Retino-Corticalzeit von 75 ms!

Die Ableitung von EEG und ERG erfolgte simultan. Wir benutzten eine Lichtintensität des Blitzes von 1,5 Ws. Die angegebenen Werte der einzelnen Zeiten *dieser* Ableitung beziehen sich also auf diese geringe Blitzintensität.

6. Daß wir bei Patienten mit Stauungspapillen verlängerte und normale Corticalzeiten finden, ist ein Problem. Zunächst muß die Frage geklärt werden, ob es sich tatsächlich in allen Fällen um eine Stauungspapille handelte. Intensive klinische Prüfung ließ aber an den Diagnosen keinen Zweifel zu. Den aufschlußreichsten Grund für das unterschiedliche Verhalten der Corticalzeiten bei Stauungspapillen führten wir oben

unter Punkt 3 an. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß die Papillenveränderungen, d.h. die sichtbare Veränderung des Anteiles des Fasciculus opticus allein für die Verlängerung verantwortlich zu machen ist, sondern die Schädigung der Sehbahn in allen Abschnitten ist mitentscheidend. Zur Zeit der Ableitung bestand also nur bei einem Teil der Patienten mit Stauungspapille eine so starke Sehbahnschädigung, daß sie sich in einer verlängerten Leitung ausdrückte. Leider konnten wir bisher in keinem Fall nachweisen, daß im Verlaufe einer Stauungspapille

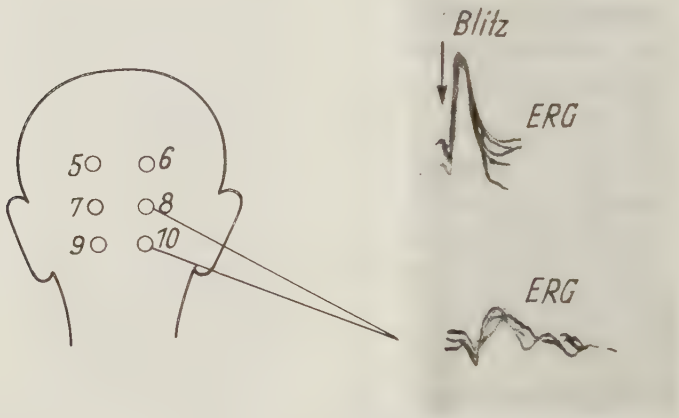


Abb. 7. Simultan-Ableitung von ERG und Occipital-EEG. Patient R. G. Ableitung 54/60—923, 13. 6. 60. *Obere Kurve:* ERG, Zeitkonstante 0,3, Retinalzeit 25 ms. *Untere Kurve:* Occipitales EEG. Blitz 1,5 Ws. Papiergeschwindigkeit 30 mm/s. (In der Abbildung werden 100 ms durch 3 Kästchen wiedergegeben. In der Höhe geben 3 Kästchen 21 mV an.) b-Anfang 100 ms, b-Culmination 133, c 266 ms, d 366 ms.

Retino-Cortical-Zeit also: b-Anfang	100 ms
Retinal-Zeit	25 ms
Differenz	75 ms

Normale Retino-Cortical-Zeit etwa 8 ms

zunächst die Corticalzeit normal war und erst bei längerem Bestehen der Stauungspapille die Zeitverlängerung auftrat. Auch bei schon bestehender Verlängerung konnten wir keinen Fall von im Verlauf zunehmenden Überleitungszeiten finden.

7. Ein Zusammenhang der verlängerten Corticalzeit mit der Lokalisation eines raumfordernden Prozesses konnte nicht erkannt werden. In allen Teilen des Hirnes kamen Tumoren bzw. Cysten oder Blutungen vor.

8. Eine zeitliche Beziehung zwischen der verlängerten Corticalzeit und dem Krankheitsbeginn aufzustellen, hat wenig Bedeutung. Was wir als Krankheitsbeginn ansehen müssen, ist nur das erste Auftreten bewußt registrierter Beschwerden. Ein Tumorgeschehen hat aber in vielen

Fällen eine stumme Anfangszeit in der keinerlei Symptome auftreten müssen. Auch der Zeitpunkt des Auftretens einer Stauungspapille ist nicht festzulegen.

Stellen wir uns dennoch eine Übersicht über das Auftreten der ersten Symptome auf und ziehen eine Verbindung zu dem Zeitpunkt der Ableitung, so können wir auch hier keine Aussage machen. Erstes Krankheitszeichen und Ableitung liegen in den verschiedenen Fällen 2 Jahre bis 20 Tage auseinander.

Es muß also gesagt werden, daß die verlängerte Corticalzeit bei Stauungspapillen ein zusätzliches wertvolles Zeichen ist, besonders wertvoll dadurch, daß es objektiv zu erheben ist. Die subjektiven Angaben, insbesondere über den Blinden Fleck, mit dessen Vergrößerung die Corticalzeit nicht selten konform geht, sind häufig sehr unzuverlässig.

Sobald eine Stauungspapille von verlängerter Corticalzeit begleitet ist, sollten die Anstrengungen um Diagnose und Behandlung verdoppelt werden, denn Eile tut not!

Wir haben uns trotz der relativ geringen Zahl der abgeleiteten Patienten mit Stauungspapillen zur Veröffentlichung der Ergebnisse entschlossen, da wir bisher im Schrifttum keinerlei Angaben über Corticalzeit bei Stauungspapillen gefunden haben.

Vorerst haben wir auf die statistische Sicherung der Werte verzichtet, da es zunächst darauf ankam zu zeigen, daß es bei Stauungspapillen überhaupt Verlängerungen der Corticalzeit gibt.

Die genaue statistische Abgrenzung der Werte erscheint für diese erste Mitteilung noch nicht erforderlich und soll späterer Bearbeitung vorbehalten sein.

Die sehr interessante und aufschlußreiche Methode der Bestimmung der Corticalzeit, um die sich Monnier u. Mitarb. große Verdienste erworben haben, hat leider bisher noch keine wesentliche Verbreitung erfahren. Wir halten das aber für so wichtig, daß wir eine intensive Bearbeitung dieses Gebietes von vielen Seiten anregen möchten. Dazu möge diese Veröffentlichung dienen.

Zusammenfassung

Diese Arbeit gliedert sich in zwei Teile.

I. Die Messung der Corticalzeit an Gesunden. Folgende Zeiten wurden für die einzelnen Wellen ermittelt:

b-Anfang	33 ms
b-Culmination	67 ms
c-Culmination	100—133 ms
d-Culmination	150—200 ms

Gemessen wurde jeweils vom Beginn des Lichtreizes.

2. Die Messung der Corticalzeit am Patienten mit Stauungspapillen. Von 16 Patienten wiesen neun eine Verlängerung der Corticalzeit auf.

Es erfolgte eine kurze Besprechung der Krankengeschichten und Besprechung der Ergebnisse.

Es wird festgestellt, daß die verlängerte Corticalzeit bei Stauungspapillen ein zusätzliches, wertvolles objektiv zu erhebendes Zeichen ist.

Literatur

Bartley, S. H.: Relation of intensity and during of brief retinal stimulation by light to the electrical response of the optic cortex of the rabbit. Amer. J. Physiol. **108**, 397—408 (1934).

Baumgarten, R. v., and R. Jung: Microelectrode studies on the visuel cortex. Rev. neurol. **87**, 151—155 (1952).

Dieterle, P., u. J. Babel: Das diagnostische Interesse der gleichzeitigen Registrierung des ERG und EEG bei den Erkrankungen der Sehbahn. Ophthalmologica (Basel) **129**, 245—247 (1955).

Fischer, M. H.: Electrobiologische Erscheinungen an der Hirnrinde bei Belichtung eines Auges. Pflügers Archiv ges. Physiol. **233**, 738—759 (1934).

Kornmüller, A. E.: Architektonische Lokalisation bioelectrischer Erscheinungen auf der Großhirnrinde. Z. Psychol. **44**, 447—459 (1932).

Laue, H.: Zur Technik der Messung der retino-corticalen Zeit beim Kaninchen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 171—188 (1958).

—, et M. Monnier: Latenz der retinalen, geniculo-thalamischen und occipitalen Aktionspotentiale bei Lichtreizung (Retino-corticale Zeit). Pflügers Archiv ges. Physiol. **259**, 231—240 (1954).

Lehnert, W., u. W. Thieme: Das Elektroretinogramm bei Stauungspapillen. Vortrag, Jena im Juni 1960.

Monnier, M.: Retinal time, retino-cortical time, alpha-Blocking time and motor reaction time. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **1**, 516—517 (1949).

— Retinal, cortical and motor responses to photic stimulation in man. J. Neurophysiol. **15**, 469—486 (1952).

—, et v. Berger: Analyse des ripostes électriques. Ophthalmologica (Basel) **126**, 15—34 (1953).

Müller, Winfried: Beitrag zur Messung der Corticalzeit. Klin. Mbl. Augenheilk. **137**, 507 (1960).

— Beitrag zur Messung der Corticalzeit bei Patienten mit Stauungspapillen. Vortrag, 25. 2. 1961 in Berlin.

Wang, W. G: Latency of cortical and retinal action potentials, induced by illumination of the eye. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **37**, 772—775 (1937).

Dr. W. Müller,
Augenklinik der Medizinischen Akademie, Erfurt, Nordhäuser Str.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 481—488 (1961)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Universität Debrecen
(Direktor: Prof. Dr. A. Kettesy)

Über die Anzeige der kosmetischen Keratoplastik im Lichte der Hornhautfärbung nach Valenta

Von

B. Alberth

Mit 6 Textabbildungen

Hirschberg (1887) erwähnt, daß die Färbung der Hornhaut bereits 240 v.u.Z. durchgeführt wurde, und zwar geradeso wie heute — mit der Nadel. Das Verfahren wurde erneut von de Wecker (1870) eingeführt, der eine Tätowierung mit chinesicher Tusche empfahl. Später wurde mit den verschiedensten Farben experimentiert. Woinow versuchte es mit Berliner Blau, Taylor mit Ultramarinblau, v. Hasner mit Chromoxyd und Hock mit Ockerbraun, aber diese Methoden bewährten sich in der Praxis nicht. Zuerst gelang es Holth (1940), mit verschiedenen Stoffen dauerhafte Resultate zu erzielen. Er fand, daß das Leukom recht günstig mit Lampenruß schwarz, mit einem Gemisch von Lampenruß und Zinnoberbraun, mit Ultramarinblau und Graphitpulver grau färbbar sei. Mit polychromatischer Färbung wurden auch in den letzten Zeiten Versuche unternommen. Pickrell (1958) u. Mitarb. berichteten über mehr als 100 Fälle. Weißes Titaniumoxyd, schwarzes Magnesiumoxyd, blaues Kobalt, rotes Quecksilbersulfid, gelbes Kadmiumsulfid und gelblich-braunes Eisenhydrat wurde nach der Verfahrensweise von Kreiker in die Cornea einverleibt.

Nieden (1901), der auch eine Tätowiernadel konstruierte, experimentierte mit dem Irispigment tierischer Augen, Roselli (1907) mit aus Krähenaugen gewonnenem Chorioidealpigment. Blaskovics empfahl 1920 die Färbung mit Kerzenruß. Mit seiner Methode war auch gleichzeitig das bislang schwierigste Problem, die Sterilisation der verschiedenen Farbstoffe gelöst.

Die Einführung von Farbstoffkörnchen in die Hornhaut ist stets mit einem leichteren oder schwereren Trauma verbunden, gleichviel ob sie mittels einer Nadel, einem Nadelbündel, mit dem Messer, der Lanzette oder der Spitze vorgenommen wurde. Die an und für sich unterernährte und zur Degeneration neigende Cornea reagiert auf das Operationstrauma und auf die in das Gewebe als Fremdkörper eindringenden Farbstoffe mit gesteigerter Irritation. Oft war die Folge dieser postoperativen Entzündung, daß das anfangs entsprechende kosmetische Resultat nicht

dauerhaft blieb. Noch größer war das Operationsrisiko, wenn die Tinktion an einem verdünnten, mit Iris-Einwachsung kompliziertem Leukom durchzuführen war. Hierbei kam es denn auch selbst bei größter Vorsicht vor, daß die Nadel oder das Messer die Hornhaut perforierte, Eitererreger in das Auge gelangten. Dies war um so mehr möglich, da jeder Operateur im Interesse eines dauerhaften Resultates bestrebt war, den Farbstoff möglichst tief in das Corneagewebe gelangen zu lassen.

Einen großen Fortschritt bedeutete das Goldchlorid-Verfahren von Knapp (1925). Die Färbung wurde auf chemischem Wege vorgenommen. Im Verhältnis zur Reduktion des Goldchlorids entsteht zuerst eine braune, dann eine schwarze Farbe. Der große Vorteil der Methode besteht darin, daß dabei nur das Epithel abzuschaben ist, weshalb sie selbst bei dünnen Leukomen gefahrenfrei durchführbar ist.

Das Verfahren von Knapp wurde auch von der Augenklinik Debrecen bald übernommen. Über die Ergebnisse berichtete Fazakas in 1926. Die anfangs günstigen Ergebnisse erwiesen sich jedoch nicht als beständig. Das Verfahren wurde dann teils deshalb, teils zufolge eines Falles von Kreiker bald beiseite gelassen. Kreiker färbte nämlich in einem Falle von Albinismus die tarsale Bindehaut mit Goldchlorid, die zwar schwarz wurde, jedoch in Kürze nekrotisierte und zwischendurch auch eine schwere Keratitis verursachte. Deswegen kehrte er zur Methode von Blaskovics zurück, die obwohl nicht fehlerfrei, jedoch einfach und ungefährlich war. Dieses Verfahren blieb in der Modifikation von Kreiker bis zur neuesten Zeit in Anwendung, bis wir auf das Verfahren von Valenta übergingen, der uns seine Methode anläßlich einer Tagung der Augenärzte in Debrecen (1957) bekannt gab.

Die Färbung der Hornhaut wird von uns heutzutage ausschließlich aus kosmetischem Ziele durchgeführt. Die optische Tinktion besitzt nur mehr eine historische Bedeutung, wenn sie auch in fast allen einschlägigen Mitteilungen erwähnt wird. Die Völker-Holmsche therapeutische Tinktion hingegen (1876) geriet inzwischen vollkommen in Vergessenheit.

Die Ophthalmologen griffen zur Färbung der Leukome deshalb, weil sie sich um die naheliegende Lösung der Hornhauttransplatation lange Zeit hindurch vergeblich bemühten, die im Falle eines Erfolges das beste Resultat ergibt. Nun vollzog sich aber in den letzten Jahrzehnten auf dem Gebiete der Keratoplastik eine gewaltige Entwicklung, und sie kann heute bereits in solchen Fällen erfolgreich durchgeführt werden, die früher als hoffnungslos galten. Deshalb stellt sich die Frage, ob unter den gegebenen Verhältnissen die Färbung der Hornhaut überhaupt eine Daseinsberechtigung besitze und ob es nicht angezeigter wäre, an ihrer Stelle eher eine kosmetische Keratoplastik vorzunehmen?

Um den Patienten von seinem Leukom zu befreien, kann die Hornhauttransplantation nämlich auch an blinden Augen durchgeführt werden. Kontraindiziert ist die kosmetische Keratoplastik bei Pemphigus bei vollkommener Xerose nach Trachom und bei Buphthalmus (laut Günther) Staphylom, Applanatio corneae, Aphakie, degenerativen Veränderungen, fehlender Kammer und nicht kompensierbaren Glaukomen. Franceschetti erwähnt auch die lepröse Keratitis und das Erythema exudativum multiforme unter den Gegenindikationen. Diese Meinunge sind ohne weiteres akzeptierbar, es könnte eine perforierende Keratoplastik in diesen Fällen leicht zu Verlust des Auges führen. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen stellt es sich dann heraus, daß eine kosmetische Transplantation eigentlich nur ziemlich selten unternommen werden kann. An unserer Klinik fand sich z. B. unter mehr als 400 Hornhauttransplantationen kein einziger kosmetischer Eingriff. Auch in jenen wenigen Fällen, in denen sie hätte versucht werden können, entschlossen wir uns zu der Hornhautfärbung mit Palladiumchlorid nach Valenta, die vollkommen ungefährlich ist und in allen bisherigen (8) Fällen ein recht schönes und dauerhaftes kosmetisches Resultat ergab.

Das Palladium gehört zur Gruppe der Platinmetalle. Wie das Platin, ist Palladium auch zweiwertig. Es bildet Palladi- und Pallado-Salze. Die Pallado-Verbindungen sind stabiler, als die Palladisalze. Das Palladochlorid löst sich, im Gegensatz zum Platinchlorid auch in Wasser gut. Nach längerem Abstehen bildet sich in der Lösung ein wenig Niederschlag, der nach Aufwärmen verschwindet. Deshalb ist die Lösung, in der etwas Niederschlag bemerkbar ist, vor dem Eingriff aufzuwärmen. Das Palladochlorid reduziert sich auf Wirkung eines Reduktionsmittels. Um zu entscheiden, welche Konzentration die Lösung des Farbstoffes und des Reduktionsmittels haben soll, führten Valenta u. Mitarb. Laboratoriumsversuche durch. Hierbei ermittelten sie empirisch, daß bei Reduktion einer 2%igen Lösung von Palladiumchlorid mit einer 5%igen Vitamin C-Lösung ein intensiver, tiefschwarzer Metalloxyd-Spiegel auf dem Filterpapier erscheint. Falls ein verdünnteres Reduktionsmittel verwendet wird, bildet sich ein brauner Palladooxyhydroxyd-Niederschlag, wenn jedoch die Konzentration größer als 5%ig ist, führt die allzu heftige Reduktion zur Fällung von metallischem Palladium und damit zur Bildung eines Silberspiegels.

Ausführung des Verfahrens. Mit einem 4 mm-Trepan wird in der Mitte der mit Cocain oder Pantocain anaesthesierten Hornhaut ein oberflächlicher Einschnitt gelegt, wobei der Trepan vorher in Alkohol getaucht wurde. Von dem umgrenzten Gebiet wird die Epithelschicht sorgsamst entfernt und der alkalische p_H des Bindegewebes mit Aufträufelung von 5%iger Vitamin C-Lösung gesäuert. Auf das vom Epithel befreite Gebiet werden nun 1—2 Tropfen der 2%igen Palladiumchlorid-Lösung (Palladochlorid) getropft, wonach ein intensiver, tiefschwarzer Metalloxyd-Spiegel auftritt, da das Palladochlorid auf die Wirkung des 5%igen Vitamin C sogleich reduziert wird. Nach dem Eingriff wird das Auge auf

4—5 Tage verbunden; während dieser Zeit bildet sich auf der Hornhaut eine frische Epithelschicht.

Die Operation ist vollkommen gefahrenlos. Sie kann in allen Fällen, in denen eine Keratoplastik nicht möglich ist, vorgenommen werden. Die

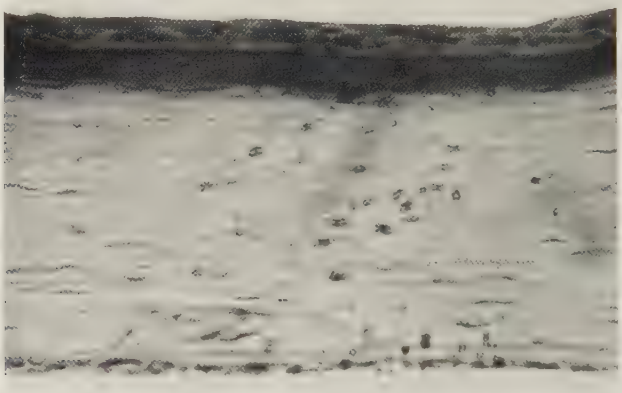


Abb. 1. Histologisches Bild einer mit Palladiumchlorid gefärbten Kaninchencornea. Das Palladium ist durch eine dicke Epithelschicht bedeckt. Entzündungsreaktionen sind keine vorhanden

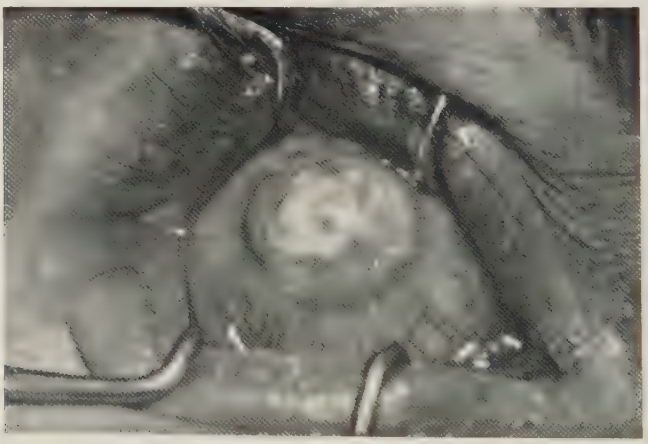


Abb. 2. Hyalinös degeneriertes dickes Leukom

verwendeten Lösungen sind sterilisierbar. Die präzise chemische Reaktion tritt stets mit voller Sicherheit ein. Das Reduktionsmittel — Vitamin C — stellt eine milde Säure dar und schädigt das Gewebe nicht. Auch mit der Spaltlampe ist im Gebiet des entstandenen Metalloxyd-Spiegels keine Entzündungsreaktion wahrnehmbar. Nach einigen Tagen

ist der Metalloxyd-Spiegel durch eine Epithelschicht bedeckt. In den histologisch verarbeiteten Fällen (Kaninchenaugen) war es gut sichtbar, daß das Palladium keinerlei Reaktionen hervorruft (Abb. 1). Die Grenzlinie zwischen dem gefärbten und ungefärbten Teil ist scharf ausgeprägt.

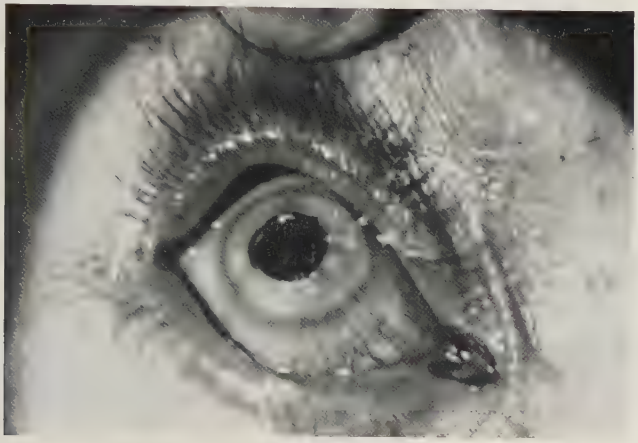


Abb. 3. Das gleiche Auge nach dem Eingriff

Abb. 4. Von beiden Augen des gleichen Patienten gemachte Aufnahmen. Tadelloses kosmetisches Ergebnis. Die linke Pupille auf starke Belichtung eingeengt

Das Farbmittel erweist sich als gewebefreundlich. Die dauerhafte, tiefschwarze Farbe liefert ausgezeichnete kosmetische Ergebnisse.

Wird der Eingriff durch an lipoide und amyloide Entartungen verdickter Cornea durchgeführt (Abb. 2—4), ist es angezeigt, nicht nur die Epithelschicht, sondern auch eine etwa $^1/_4$ mm tiefe Schicht zu

entfernen, wie bei lamellärer Keratoplastik. In Fällen, in denen das Leukom zu groß ist, können außer dem gefärbten runden Gebiet auch Oberflächenschnitte in radiärer Richtung angebracht werden, die die Zeichnung der

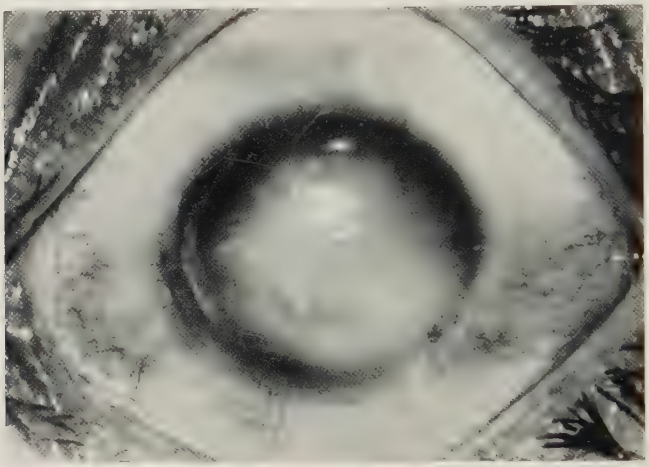


Abb. 5. Leuchtend weißes, äußerst großes Leukom

Abb. 6. Das gleiche Auge nach der Valentaschen Tinktion, mit die Iriszeichnung in radiärer Richtung nachahmender Färbung kombiniert

Iris nachahmen und das kosmetische Ergebnis noch verbessern (Abb. 5 und 6).

Das Resultat dieses Verfahrens ist günstiger als das aller anderen bisher bekannten und kann unserer Meinung nach gegenüber der kompli-

zierteren und bedeutend gefährlicheren kosmetischen Keratoplastik in Betracht gezogen werden.

Die in unseren Abbildungen demonstrierten Fälle sind schon über 3 Jahre alt und gaben samt und sonders recht befriedigende kosmetische Resultate. Manchmal kann allerdings — besonders bei gefäßreicher Cornea eine langsame Resorption der Farbe beobachtet werden. Aber auch in solchen Fällen ist die Haltbarkeit der Tinktion mit vielen Jahren anzusetzen, wobei freilich nichts einer erneuten Ausführung im Wege steht, eventuell auch öfters.

Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über die Literatur der Hornhautfärbung beschreibt der Verfasser die Palladiumchlorid-Methode nach Valenta und die mit diesem Verfahren erreichten Ergebnisse. Indem er eine Parallele zwischen der kosmetischen Keratoplastik und der Tinktion zieht, empfiehlt er letztere als ein ungefährliches und in allen Fällen durchführbares Verfahren.

Literatur

Blaskovics, L.: Hornhauttätowierung und Kerzenruß. Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 78 (1920).

Fazakas, S.: Hornhauttätowierung nach Knapp (ungar.). Budapesti Orvosi Ujság **50**, (1926).

Franceschetti, A.: Neue Indikationen der Hornhautüberpflanzung. Klin. Mbl. Augenheilk. **106**, 242 (1941).

Günther, G.: Zur Indikation und über Komplikationen bei der Keratoplastik. Keratoplastik-Symposion. Halle a. d. Saale: C. Marhold 1957.

Hasner, V.: Zit. Elschnig, Augenärztliche Operationslehre, Bd. II, S. 593. Berlin: Springer 1922.

Hirschberg, J.: Eine kosmetische Operation. Zbl. ges. Augenheilk. **11**, 69 (1887).

Hock, K.: Über Hornhauttätowierungen nebst Bemerkungen über die Ätiologie des Glaukoms. Arch. Augen- u. Ohrenheilk. **5**, 90 (1876).

Holm, G.: Über die therapeutische Bedeutung des Tätowierens der Hornhaut. Inaug.-Diss. Kiel 1876.

Holth, S.: Zur Technik der polychromen Hornhauttätowierung. Ber. 10. Intern. Ophthalmol. Kongr. Luzern 1904, S. 289.

Knapp, P.: Eine neue Methode der Hornhauttätowierung. Klin. Mbl. Augenheilk. **75**, 22 (1925).

Kreiker, A.: Ein mißglückter Versuch, bei Albinismus die tarsale Bindehaut mit Goldchlorid zu färben. Klin. Mbl. Augenheilk. **77**, 109 (1926).

Nieden, A.: Über eine neue Tätowiermethode und die Benutzung eines neuen Tätowiermaterials. Ber. 29. Verslg Ophthal. Ges. Heidelberg 1902, S. 249.

Pickrell, K., N. Georgiade, I. Kepes and R. Woolf: Tattooing the cornea. Amer. J. Surg. **95**, 246 (1958).

Roselli, L.: Zit. Elschnig, Augenärztliche Operationslehre, Bd. II, S. 597. Berlin: Springer 1922.

Taylor, W.: Zit. Elschnig, Augenärztliche Operationslehre, Bd. II, S. 593. Berlin: Springer 1922.
Valenta, A., u. J. Tóth: Neues Verfahren zur Färbung der Hornhaut (ungar.). Szemészet **97**, 78 (1960).
Völkers, K.: Zit. Elschnig, Augenärztliche Operationslehre, Bd. II, S. 592. Berlin: Springer 1922.
Wecker, L. de: Das Tätowieren der Hornhaut. Arch. Augen- u. Ohrenheilk. **2**, 2. Abt., 84 (1877).
Woinow, W. J.: Zit. Elschnig, Augenärztliche Operationslehre, Bd. II, S. 593. Berlin: Springer 1922.

Dr. B. Alberth, Universitäts-Augenklinik, Debrecen (Ungarn)

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckblatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN/NABBURG OPF.

Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin und vom Ferdinand E
Verlag, Stuttgart.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Ve
Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germ